FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Jacques BAUDON
Né le 25 septembre 1939 à NEVERS (Nièvre)
Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES POSÉS PAR L'INTOLÉRANCE AU GLUTEN DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT A PROPOS DE 11 OBSERVATIONS ATYPIQUES

Président : Mr. C. POLONOVSKI, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Jacques BAUDON
Né le 25 septembre 1939 à NEVERS (Nièvre)
Interne des Hôpitaux de Paris

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE : . . . . . .

PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES POSÉS PAR L'INTOLÉRANCE AU GLUTEN DU NOURRISSON ET DE L'ENFANT
A PROPOS DE 11 OBSERVATIONS ATYPIQUES

Président : Mr. C. POLONOVSKI, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma Femme

A mes Enfants

A mes Parents

A ma Grand-Mère

A ma Belle-Mère

A ma Famille

A mes Amis

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0012

A notre Président de Thèse :

Monsieur le Professeur C. POLONOVSKI

Professeur à titre personnel

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Qui nous a conseillé de traiter ce sujet, qui nous a constamment aidé dans son élaboration.

En témoignage de notre gratitude et de notre respect.

A notre Maître :

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Trousseau
Titulaire de la Chaire d'Hygiène et de Clinique
de la Première Enfance.

Nous avons eu le privilège d'être son interne lors de l'élaboration de ce travail.

Nous le remercions d'avoir mis à notre disposition les archives de son service et les observations cliniques.

En témoignage de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Monsieur le Docteur J. NAVARRO,

Qui m'a conseillé tout au long de ce travail.

En témoignage de mon attachement.

A mes Maîtres d'INTERNAT :

Monsieur le Professeur G. BLANCHER

Monsieur le Professeur Agrégé LEPERCQ

Monsieur le Professeur M. BARIETY

Monsieur le Docteur J. SALET

Monsieur le Professeur J. GERBEAUX

Monsieur le Professeur JULIEN-MARIE

Monsieur le Professeur P. MOZZICONACCI

Monsieur le Professeur R. LAPLANE

Monsieur le Professeur A. ROSSIER

A leurs Assistants :

Monsieur le Professeur Agrégé BONNIOT

Monsieur le Docteur COUVREUR

Monsieur le Professeur Agrégé LEVÊQUE

Monsieur le Professeur Agrégé HENNEQUET

Monsieur le Professeur Agrégé ATTAL

Monsieur le Docteur HAYEM

Monsieur le Professeur Agrégé GORIN

Monsieur le Professeur Agrégé LASFARGUES

Monsieur le Docteur JOB

Monsieur le Docteur CALDERA

A mes Maîtres d'EXTERNAT :

Monsieur le Docteur DELINOTTE

in Memoriam

Monsieur le Professeur J. MIALARET

Monsieur le Docteur MOUSSOIR

in Memoriam

Monsieur le Professeur Agrégé C. MACREZ

Monsieur le Professeur S. DE SEZE

Monsieur le Professeur M. DEROT

Monsieur le Docteur J. WEILL

Monsieur le Professeur P. MOLLARET

INTRODUCTION

L'acquisition grâce à une large mise en oeuvre de biopsies intestinales par sonde, de la notion d'atrophie villositaire totale ou subtotale a élargi considérablement le cadre de ce que nous affirmons cliniquement être des intolérances au gluten. Mais à partir de cette donnée histologique non spécifique a surgi le problème nouveau du diagnostic étiologique d'une atrophie villositaire dans nos conditions d'observation.

Certes, un nombre non négligeable de syndromes coeliaques du nourrisson et du jeune enfant se présente sous forme traditionnelle sinon majeure. L'association intervalle libre - cassure de la courbe de poids - troubles digestifs reste l'élément fondamental d'orientation diagnostique. Nous n'envisagerons pas ici ces formes où le diagnostic clinique et biologique (stéatorrhée, test au xylose...) généralement facile à été évoqué systématiquement.

Nous voulons en revanche faire état ici de II observations dont le diagnostic a été pour les unes rendu difficile. par une prédominance monosymptomatique lors de l'installation des troubles, pour les quatre dernières intriquées avec d'autres troubles, au point de laisser un doute sur le caractère primaire ou secondaire de l'intolérance, et même pour certaines sur sa réalité.

OBSERVATION N° I

C... Dominique.

Cet enfant est adressé dans le service du Pr R. LAPLANE en septembre I966, à l'âge de 2 ans ½ pour un retard staturo-pondéral. En effet il pèse 9,400 kg (- trois déviations standards) et mesure 78 cm (- quatre déviations standards).

Il s'agit du 7è enfant d'une fratrie de 7. Les parents et les frères et soeurs sont normaux, mais de petite taille. Dominique est né légèrement avant terme, après une grossesse normale et pesait 2,580 kg. Il a subi une exsanguinotransfusion au 5è jour pour ictère hémolytique.

Son alimentation a d'abord consisté en lait maternel pendant un mois puis lait de vache; il est mis au régime varié vers 5 mois.

A l'âge de I an (Mars 65) il pèse 9 kg mais n'a pas été mesuré.

A I5 mois (Juin 65) apparaît pour la première fois dans son histoire une diarrhée : trois selles non moulées par jour cependant que son appétit demeure satisfaisant.

Trois mois plus tard les selles sont toujours molles et l'enfant pèse 8,280 kg. Le médecin-traitant consulté alors pour cette hypotrophie trouve à Dominique une taille de 72,5 cm mais cette insuffisance staturale s'inscrit dans un contexte familial (père I,6I m; mère I,45½ m) Néanmoins le ventre paraît gros et compte tenu des anomalies récentes des selles une coproculture est faite qui reviendra négative. Un régime est institué comportant riz, lait demi-écrémé, compotes de fruits, viande et jambon.

Un mois plus tard l'enfant a pris 500 g, ses selles sont normalisées, l'appétit est excellent.

A 2 ans (mars 66) pourtant le poids est de 9,440 kg. Deux mois plus tard il pèse 9,450 kg. Une numération montre alors une hypochromie nette.

A 2 ans ½ (août 66) l'enfant devient franchement anorectique; pendant une période de huit jours ses selles sont plus abondantes et fréquentes puis reprennent un aspect normal.

Devant cette hypotrophie de plus en plus marquée, Dominique est hospitalisé dans le service du Pr. R. LAPLANE à 2 ans ½. Le poids le l'enfant est alors de 9,400 kg (- 3 déviations standards) sa taille est de 78 cm (- 4 déviations standards).

Son aspect est chétif, ses membres graciles, le ventre est étalé sans être particulièrement météorisé.

Il existe une pâleur nette. L'examen ne révèle aucune autre anomalie.

Des premiers examens complémentaires on retient l'existence d'une hypochromie nette.

Le chiffre des globules rouges est à 4 420 000 avec une hémoglobine à 50°/°, celui des globules blancs à 9600; la formule est normale. Le fer sérique est à 50 γ °/°.

Sur les radiographies du squelette, on voit une ostéoporose et des lignes de condensation métaphysaires. L'âge osseux est en retard d'environ un an.

Le chiffre des protides est normal 76 g/l. Il existe cependant à l'électrophorèse une légère hypoalbuminémie.

Après quelques jours d'observation plusieurs éléments viennent s'inscrire contre une maladie coeliaque :

- l'absence de diarrhée au long cours et le caractère normal des selles à l'hôpital
- l'absence de stéatorrhée sous régime normal :

I,9 g/24 h I,5 g/24 h 3,5 g/24 h

- Le test au xylose qui montre une élimination peu diminuée : I4,2°/° en 5 heures et à un second test 20,I°/° en 5 heures, donc normale.

Par contre l'acide folique sérique est abaissé:5 µg/l.

La courbe d'hypoglycémie provoquée est aplatie,l'augmentation brève de la glycémie de 0,93 à I g en 30 mn).

Au test au lipiodol l'iodurie est très faible.

Sur le plan hématologique, si le chiffre des globules rouges demeure à 4 420 000 avec 2°/° de réticulocytes, d'autres dosages viennent confirmer l'hypochromie.

L'hémoglobine pondérale est à 5 g°/°, la valeur globulaire à 0,56. Le fer sérique au IOè jour d'hospitalisation est trouvé à 30 γ °/°, le coefficient de saturation de la sidérophylline à 5°/°. La résistance globulaire est un peu diminuée (H_1 5,4 H_3 3,2). La moelle est riche, il existe une nette hyperplasie de la lignée érythroblastique qui comporte des franches anomalies : macrocytose, retard de maturation nucléaire, dysmorphies nucléaires, aspect perlé plus ou moins franchement mégaloblastique de la chromatine. Les autres éléments ne comportent pas d'anomalies évidentes.

La recherche de sang dans les selles est négative ainsi que la recherche de parasites.

Le bilan phosphocalcique est normal :

Calcémie 98 mg/l, phosphorémie 40 mg/l, phosphatases alcalines 5 unités Bodanski, Calciurie environ 3 mg/kg/24 h.

En définitive, il existe une malnutrition certaine dont témoignent l'hypotrophie, l'ostéoporose et une carence martiale nette. Les discussions diagnostiques sont centrées sur :

Un déficit en fer lié à un régime incorrect qui expliquerait l'hypotrophie et les troubles modérés des épreuves d'absorption.

Une maladie coeliaque avec carence en fer secondaire pour laquelle plaident une cassure de la courbe pondérale à partir de l'âge de un an et une anorexie considérable.

Différents examens sont mis en oeuvre pour étayer le diagnostic :

Une étude des lipides fécaux sous régime fixe en graisses 35 g/24 h. Ceux-ci demeurent normaux.

Poids des selles	Graisses fécales en g/24 h
85 g	3 g
47 g	2,9 g
95 g	3 g
40 g	I,2 g
55 g	2,6 g
55 g	2,5 g
75 g	3 g
80 g	I,6 g
58 g	2,4 g
I22 g	2,9 g

Les lipides totaux à 4 g °/°°, le cholestérol à 2,20 g °/°° sont normaux.

L'étude des sécrétions pancréatiques après sécrétine et pancréozymine est normale.

L'étude de l'acidité gastrique révèle une achlorhydrie totale.

Une nouvelle courbe d'hyperglycémie provoquée demeure plate : de 0,69 g/l, ascension à I g en 30 mn.

Le test de charge en acide folique montre des chiffres bas :

Avant charge : 4 µg/l
Après charge : 2è h : 5 µg/l
4è h : 4 µg/l

Le caractère sérique est à 70 γ °/°
La vitamine A 29 γ °/°.

D'autre part la radiographie du grèle montre un transit accéléré et un aspect de "grèle fonctionnel".

Enfin sur le fragment de biopsie jéjunale (Dr FONTAINE) on voit une abrasion presque complète du relief villositaire, une infiltration lymphoplasmocytaire du chorion. L'épithélium de surface est altéré, d'épaisseur irrégulière.

Au total la muqueuse jéjunale est atrophique et inflammatoire.
(atrophie villositaire subtotale et jéjunite interstitielle).

En conclusion, ces derniers éléments plaident en faveur d'une maladie coeliaque. Néanmoins connaissant les syndromes de malabsorption secondaires à une carence martiale primitive, il est décidé dans un premier temps de corriger la carence en fer par des injections de fer intramusculaires tout en continuant le régime avec gluten puis de reprendre l'étude de l'absorption.

Après sept injections de fer, le poids augmente de 900 g (de 9,400 kg à I0,300 kg), l'appétit est meilleur, l'enfant est plus gai et plus rose.

Sur le plan hématologique, l'hémoglobine remonte à I0 g °/°; la valeur globulaire à 0,74, le fer sérique à 60 γ °/°.

Les épreuves d'absorption restent comparables aux précédentes.

Courbe d'hyperglycémie plate (montée en 30 mn de 0,72 g à I g).
Test au xylose I2,2°/° d'élimination en 5 heures.
L'activité folique sérique par contre atteint 8 µg/l.
L'enfant sort de l'hôpital le 23 décembre I966 à 2 ans et 9 mois avec un régime normal.

Trois mois plus tard en Mars I967, il est réhospitalisé. Dans l'intervalle, l'appétit est demeuré excellent, les selles normales, le comportement bon.

Pourtant, lors de cette deuxième hospitalisation on note que le poids est resté stagnant (I0,I00 kg) et la taille 8I cm - L'abdomen est toujours ballonné, les membres grêles.

Du point de vue biologique :

Le numération formule sanguine montre 4 640 000 globules rouges, le fer sérique est à 85 γ °/°, la valeur globulaire à 0,88, l'hémoglobine à II,5 g °/°.

L'épreuve d'hyperglycémie est normalisée :

Ascension de 0,63 g à I,I4 g en 60 mn puis 0,60 g 3 h plus tard.
L'élimination du xylose est de 23,5°/° en 5 heures.
Sous l'effet d'un régime comportant 40 g de graisses par jour, on note pour la première fois un chiffre élevé de stéatorrhée.

1 g/24 h 1½ g/24 h 3 g/24 h

L'activité folique sérique s'élève :

Avant charge 9 µg/l
2 heures après 20 µg/l
4 heures après 25 µg/l

Le caractère est à 50 g γ°/°, la vitamine A à I0 γ °/°.

Le tubage gastrique après histamine montre pour la première fois l'existence d'acide libre qui atteint la concentration de 50 mEq °/°° avec un pH à I 30 mn après histamine.

Enfin le fragment de muqueuse jéjunale prélevée par biopsie perorale a un aspect très voisin de celui constaté cinq mois plus tôt : jéjunite interstitielle subaiguë avec atrophie villositaire subtotale.

L'enfant est mis à un régime sans gluten en Mars I967, à l'âge de 3 ans.

Huit mois plus tard (Novembre I967) l'effet sur la croissance staturo-pondérale est spectaculaire :

Prise de poids de 3 kg (de I0,800 kg à I3,850 kg)
La taille passe de 83 à 90 cm
L'état trophique est parfait, seul l'abdomen demeure un peu gros.

Les épreuves d'absorption demeurent inchangées :

stéatorrhée : 2,I g/24 h
3,6 g/24 h.

Test au xylose : I0°/° d'élimination en 5 heures.
Courbe d'hyperglycémie encore un peu plate

0,75 30 mn I g 60 mn I,I8 g 90 mn I,I5 g

Activité folique sérique :

avant charge I2 µg/l
2 heures après 30 µg/l

Test au lipiodol : aucune élimination
Sur le plan hématologique :

Globules blancs : 4 650 000
Globules rouges : 75 °/°
Valeur globulaire: 0,80
Fer sérique : 60 γ°/°
La protidémie est à 75 g/l avec 62°/° d'albumine.

L'examen histologique, par rapport aux deux biopsies précédentes, est nettement modifié :

L'atrophie villositaire n'est que partielle, certaines villosités atteignent le tiers de la hauteur totale de la muqueuse, l'épithélium est plus haut et mieux organisé. L'infiltration lymphoplasmocytaire du chorion persiste donc amélioration de la muqueuse jéjunale portant sur la structure de l'épithélium et le relief villositaire (atrophie villositaire partielle).

Après cette deuxième biopsie, le régime sans gluten est poursuivi et l'enfant suivi en consultation.

A 4 ans 3 mois il pèse I4,800 kg et mesure 93 cm.

A 4 ans 6 mois son poids est de I4,9I0 kg et sa taille de 95 cm.

Les selles sont tout à fait normales.

La numération montre un an après la 3è biopsie :

4 680 000 globules rouges

Taux d'hémoglobine I2,85 γ °/°

Valeur globulaire : 84 °/°

Le fer sérique demeure bas à 50 γ °/°.

Par la suite l'enfant est malheureusement perdu de vue et il est impossible de faire un nouveau contrôle biopsique.

En conclusion :

L'amélioration spectaculaire de l'état clinique et la régression partielle des lésions après huit mois de régime sans gluten permettent d'affirmer le diagnostic de maladie coeliaque par intolérance au gluten avec carence martiale secondaire.

OBSERVATION N° 2

L'enfant J... Jean-Marc, âgé de 7 ans est adressé dans le Service du Pr. LAPLANE le 22 Mars I969, venant de la Martinique pour nanisme, tachycardie permanente avec souffle systolique, diarrhée liquide et augmentation de volume de l'abdomen. Les diagnostics évoqués ont été ceux de cirrhose ou de symphyse péricardique.

Il s'agit du 7è enfant d'une fratrie de 7. Les parents et les autres enfants sont bien portants. Il est né au terme d'une grossesse sans incident après un accouchement normal et pesait à la naissance 2,800 kg. Il a d'abord reçu l'allaitement maternel pendant 3 mois puis du lait concentré sucré. La date d'introduction des farines n'a pu être précisée. On ne dispose pas non plus de repères précis sur sa croissance staturopondérale mais d'après les parents "il s'est arrêté de grandir et de grossir à l'âge de 2 ans". Il aurait depuis l'âge de 3 ans une diarrhée pluriquotidienne liquide. Dans l'ensemble, le régime alimentaire parait avoir été varié et équilibré.

A l'entrée dans le service on est frappé par l'aspect de cet enfant de 7 ans, triste, asthénique, extrêmement hypotrophique puisque son poids II,900 kg (- 4 deviations standards) est celui d'un enfant de 2 ans, sa taille 92 cm (inférieure à - 4 déviations standards) celle d'un enfant de 3 ans $\frac{1}{2}$.

A l'auscultation on perçoit une tachycardie permanente à II0, un souffle systolique d'intensité modérée (2/6) perçu dans toute l'aire précordiale et un éclat du 2è bruit pulmonaire. On note une polypnée et un hippocratisme digital sans cyanose. L'abdomen est gros mais on ne trouve ni ascite ni hépatosplénomégalie.

L'examen neurologique est normal hormis une photophobie et un nystagmus horizontal mais FO et examen à la lampe à fente sont normaux.

Sur la radio thoracique, on voit un gros coeur global, des poumons clairs normalement vascularisés.

A l'ECG l'axe est gauche sans signe de surcharge ventriculaire. La pAO_2 est à 72 mm de mercure.

Devant ce tableau qui évoque au premier chef une cardiopathie congénitale, un nouvel élément de discussion vient de la numération formule sanguine qui montre une anémie, une hypochromie majeure et une éosinophilie.

Globules rouges : 3 270 000, Hémoglobine 7 g, Réticulocytes 3,6°/°
Globules blancs : 9 500

Polynucléaires neutrophiles 47°/° Lymphocytes 40°/°
éosinophiles I3°/°

Le fer sérique est à 55 γ°/°
L'électrophorèse de l'hémoglobine est normale.

Il est donc décidé de reconsidérer le problème cardiaque après traitement de l'anémie.

Parallèlement d'autres investigations sont mises en oeuvre :

Les clichés du squelette, devant ce tableau de nanisme, montrent un âge osseux (39 mois) en rapport avec l'âge statural sans ostéoporose. Sur les radios du crâne on voit deux lacunes : foramen paracentraux sans grande signification.

La calcémie est à 86 mg, la calciurie est normale.

L'ionogramme est normal mais le taux des protides est à 90 g/l avec hyper α_2 et hypergammaglobulinémie.

Les tests de floculation sont positifs alors que le reste du bilan hépatique est normal (transaminases, cholestérol, taux de prothrombine).

Les examens d'urine et l'urographie intraveineuse sont normaux.

En définitive du bilan digestif sont attendus les éléments d'orientation diagnostique compte-tenu des antécédents de diarrhée et d'un bref épisode de selles liquides pendant les premiers jours d'hospitalisation qui fera place à des selles normales.

Deux examens parasitologiques des selles sont négatifs mais un troisième pratiqué dans le laboratoire du Pr. BRUMPT révèle la présence de Lamblias en quantité modérée.

La recherche de sang dans les selles est négative.

L'étude radiologique de l'estomac est normale mais sur le transit du grêle on voit des anses un peu dilatées avec une discrète floculation de la baryte.

Les épreuves d'absorption sont perturbées de façon dissociée. Une première série de stéatorrhée faite sous régime normal a donné les résultats suivants :

Graisses dans les selles	Poids des selles
I,6 g/24 h	4I g
I g/24 h	I7 g
I,3 g/24 h	50 g
2,2 g/24 h	58 g
4 g/24 h	40 g

Le test au xylose (ingestion de 7,2 g) a montré une élimination de I0,2 °/° en 5 heures et de 6,3°/° les quatre heures suivantes donc diminuée. Une deuxième série de stéatorrhée est entreprise I5 jours plus tard et donne un chiffre nettement pathologique :

I,9 g/24 h	52 g
I0,8 g/24 h	350 g
2,7 g/24 h	I05 g

Lors d'un 2è test au xylose l'élimination est de 2I,4°/° et 0,5°/°. Le test de charge en acide folique montre une courbe assez plate :

Avant charge	5 µg/l
2 h après	I5 µg/l
4 h après	20 µg/l

Par ailleurs le Carotène sérique est à 80 γ°/°
la Vitamine A à 52 γ°/°
la Vitamine E à 0,8 mg°/°.

Donc une seule stéatorrhée franchement pathologique, une diminution de l'élimination du xylose et une courbe d'hyper-folicémie plate.

Enfin l'étude histologique de la muqueuse de l'angle duodéno-jéjunal (Dr FONTAINE) montre une atrophie villositaire totale et une duodénojéjunite interstitielle.

En définitive, il existe un syndrome de malabsorption certain comme le démontrent certains tests d'absorption perturbés et l'étude histologique Par contre le taux normal de vitamine A et vitamine E n'explique pas la photophobie dont l'origine restera obscure.

Pour expliquer ce syndrome de malabsorption avec atrophie villositaire totale :

On peut certes envisager une étiologie parasitaire car l'éosinophilie persiste variant entre I0 et 25°/° et les recherches de parasites dans les selles ont permis, une fois la découverte de Lamblias.

En fait cette infestation n'était pas massive et l'existence d'une intolérance au gluten a paru plus probable. Pour en apporter la preuve on décide d'instituer un régime sans gluten contrôlé hyperprotidique et hypercalorique.

Pendant les trois premières semaines la courbe pondérale ne s'améliore pratiquement pas. Un dosage des graisses dans les selles, huit jours après le début du régime montre des taux encore élevés.

5,7 g/24 h	Poids des selles	I05 g
4,7 g/24 h		95 g
I g/24 h		95 g

L'anémie malgré une transfusion ne se répare que lentement. Enfin la muqueuse du grêle reste atrophique.

Trois mois plus tard l'amélioration est très nette : l'enfant a pris 2 kg (I4,200 kg au lieu de I2,200 kg), mesure 94,5 cm soit un gain de 2,5 cm

Un 2è contrôle biopsique (Août I969) montre que l'amélioration histologique est beaucoup plus discrète ; il existe de rares ébauches villositaires l'épithélium de surface est un peu plus épais, l'infiltration du chorion persiste, l'image d'ensemble est toujours voisine de l'atrophie villositaire subtotale.

Six mois environ (Novembre 69) après le début du régime sans gluten, l'amélioration clinique se confirme, le gain de poids est encore de I600 g (I5,500 kg), la taille est de 98 cm.

L'anémie hypochrome est totalement corrigée. Sans aucun traitement martial le fer sérique est à II5 γ °/°. Par contre l'âge osseux demeure identique. Un quatrième contrôle biopsique révèle un net changement :

A la loupe la surface du fragment a l'aspect d'une muqueuse en atrophie villositaire partielle. En microscopie on note de courtes et larges ébauches villositaires. L'infiltration du chorion a diminué. Au total, aspect d'atrophie villositaire partielle.

Une contre-épreuve est alors instituée sous forme d'un régime normal suivi pendant I5 jours :

L'aspect des selles ne se modifie pas mais on note une perte de poids de 400 g. Sur le plan histologique l'aspect est intermédiaire entre atrophie villositaire subtotale et atrophie villositaire partielle : les ébauches villositaires sont un peu plus courtes et souvent accolées les unes aux autres, l'épithélium de surface est un peu plus irrégulier correspondant à une très légère aggravation. Cette contre-épreuve vient donc confirmer l'intolérance au gluten. Même après la reprise du régime d'exclusion, l'enfant continue à perdre du poids (- I200 g au total) et il faudra attendre un mois pour voir la courbe pondérale s'améliorer à nouveau.

L'enfant sort du service à 7 ans et six mois (Janvier 70) en bon état général. Il pèse I5,500 kg, mesure 98 cm. Le souffle systolique a totalement disparu. L'anémie est corrigée.

OBSERVATION N° 3

L'enfant D... Jacques est adressé en Novembre I962 à l'âge de 7 ans ½ dans le Service du Pr. R. LAPLANE par le médecin du centre hélio-marin d'Hendaye pour hypotrophie, oedèmes et épisodes diarrhéiques.

Jacques est le deuxième enfant d'une fratrie de quatre. Les parents et les autres enfants de la fratrie sont normaux. Il est né au terme d'une grossesse normale et pesait 3,440 kg.

Il a été d'emblée à l'allaitement artificiel. L'âge d'introduction des farines n'a pu être situé avec précision. A partir de l'âge de 7 mois, il a reçu une alimentation variée et son développement a paru normal, sans troubles digestifs jusqu'à l'âge de I0 mois. Il pesait alors 8,200 kg.

Il apparaît à ce moment une anorexie qui semble avoir été aggravée par des tentatives d'alimentation forcée et une diarrhée intermittente faite de deux ou trois selles liquides pendant des périodes de quelques jours.

A I7 mois, Jacques pèse 9,700 kg. A 2 ans ½, 9,700 kg. Il a toujours des épisodes diarrhéiques de quelques jours. Son anorexie persiste.

A 4 ans ½, le poids est de II,500 kg pour une taille de 9I cm. A 5 ans ½ II,900 kg pour 93 cm et à 7ans et 4 mois, à l'entrée au centre héliomarin I5 kg (poids inférieur à - 3 déviations standards) pour I0I,5 cm (taille inférieure à - 3 déviations standards).

A ce moment (Juillet I962), les troubles digestifs sont chroniques. Depuis l'âge de I0 mois, chaque semaine, l'enfant a un épisode de diarrhée durant un jour ou deux : trois ou quatre selles jaunes liquides ou glaireuses, d'odeur nauséabonde, alternant avec des épisodes de constipation.

L'anorexie est importante et élective. La viande, le poisson, le lait et les oeufs sont refusés ou vomis si l'enfant est forcé. Le pain, les gâteaux, les pommes de terre et les fruits sont mieux acceptés.

Au début du séjour à Hendaye, pourtant, les troubles digestifs s'amendent, la diarrhée disparait pendant 3 mois et l'enfant prend I kg.

A la fin du mois d'octobre I962 (à 7 ans et 7 mois) l'anorexie puis la diarrhée réapparaissent : plusieurs fois par jour l'enfant émet des selles liquides à tel point qu'il doit être réhydraté.

Le 9 Novembre apparaît un oedème des pieds. Dix jours plus tard l'oedème est généralisé; il existe une ascite et une submatité de la base droite. L'examen des urines ne révèle qu'une protéinurie minime par contre le taux de la protidémie est de 42 g/l.

A son arrivée dans le service, le poids est de I6 kg (- 2 déviations standards) la taille de I04 cm (inférieure à - 3 déviations standards). L'aspect de l'enfant est impressionnant, l'état général est très précaire.

A l'examen le thorax émacié contraste avec un abdomen volumineux sans circulation collatérale.L'oedème est généralisé non seulement cutané mains, pieds et à un moindre degré paupières mais aussi viscéral : ascite et hydrocèle vaginale. Par contre il n'y a pas d'hydrothorax.

L'examen du coeur, du foie, de la rate ainsi que l'examen neurologique ne décèlent aucune anomalie. La tension artérielle est à I0/5.

La peau est pâle, un peu sèche et rugueuse avec des hématomes aux points de piqûre. Il n'existe pas d'autres signes de carence en particulier les cheveux sont normaux, la muqueuse linguale et les gencives sont de coloration habituelle sans aphtes ni ulcérations. L'émail des dents est de bonne qualité. On ne note pas de signes de rachitisme.

Une série d'examens complémentaires est alors mise en oeuvre :

I°) Les recherches de protéinurie sont restées négatives par contre les dosages successifs confirment que la protidémie est constamment basse : 42 g/l, 49 g et 54 g même si l'on tient compte des variations de l'hydratation.

A l'électrophorèse, le taux d'albumine est de 55°/° et celui des globulines α_1 3°/°, α_2 14°/°, β 12°/° γ 16°/°.

2°) Plusieurs investigations sont mises en oeuvre pour préciser le retentissement nutritionnel.

Du point de vue hématologique :

La numération formule sanguine est normale mais il existe une hypochronie nette :

Globules rouges : 4 2I0 000
Globules blancs : 9 000 avec 76°/° de polynucléaires neutrophiles
Hémoglobine pondérale 7,4 g°/°
Fer sérique 46 γ °/°.

Les facteurs de la coagulation sont bas également expliquant les hématomes faciles :

Prothrombine 25°/°, Proconvertine 26°/°.

La consommation de la prothrombine est diminuée : 26°/°.

Ces facteurs remontent à un taux normal après plusieurs injections de vitamines K1.

Le bilan hépatique est normal.

Les lipides sont à 6 g/l, le cholestérol I,60 g/l.
La calcémie est abaissée à 7I mg°/°°, la phosphorémie est à 46,5 mg°/°, les phosphatases alcalines à I0 U Bodansky. Sur les radios du squelette on ne voit aucune lésion osseuse, ni ostéoporose, ni ostéomalacie. L'âge osseux est de 5 ans.

3°) Devant ce tableau d'oedèmes et d'hypoprotidémie, plusieurs hypothèses étiologiques sont rapidement éliminées :la carence d'apport : en effet le régime familial n'a provoqué chez les frères et soeurs du malade aucun signe de carence et la poussée d'oedèmes est survenue à Hendaye au moment où l'alimentation de l'enfant était particulièrement surveillée.

Une fuite urinaire ou un défaut de synthèse hépatique sont rapidement éliminés sur l'absence de protéinurie et le caractère normal du bilan hépatique.

En fait le diagnostic est orienté vers une entéropathie exsudative par l'existence d'une diarrhée chronique.

Différents tests d'absorption sont donc mis en oeuvre : l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire a été pratiquée trois fois à quelques jours d'intervalle.

La première était nettement aplatie :

0,66 g/l à 30 mn, 0,77 g/l à I h 0,83 g/l.

donc une flèche à 0,I7 g

La seconde était modérément aplatie :

0,75 g/l à 30 mn I,I6 g/l, à I h I,08 g/l

flèche 0,4I g.

La troisième était pratiquement normale :

0,77 g/l à 30 mn 0,96 g/l, à I h I,34 g/l.

flèche 0,57 g.

Deux tests au xylose montrent une élimination perturbée.

Au premier, l'élimination est de I0°/° en 5 heures et 0,8°/° les 4 heures suivantes. Au second les chiffres sont de 9°/° en 5 heures et I,3°/° les 4 heures suivantes.

Enfin il existe une stéatorrhée manifeste contrastant avec une élimination normale du lipiodol.

Stéatorrhée/24 h	Poids des selles
6 g	I20 g
5,22 g	70 g
6,5 g	380 g

D'autre part l'existence d'une entéropathie exsudative a été prouvée par l'injection intraveineuse de sérum-albumine marquée à l'iode I3I (Pr Ag. MILHAUD).

Il existe une déperdition protidique anormale dans les selles : après 4 jours on retrouve 6°/° de la radioactivité injectée dans les selles (normale 0,5°/°). Ce résultat est confirmé par l'étude de la demi-vie de l'albumine : elle est de 8 jours alors que la durée normale est de I8 à 22 jours.

Plusieurs investigations à visée étiologique sont mises en oeuvre :

Des examens répétés des selles ne mettent en évidence ni germes pathogènes, ni parasites.

Dans le suc duodénal recueilli par tubage les activités trypsiques et lipasiques sont nulles.

Deux tests de la sueur sont normaux 35 et 50 mEq de chlore par litre.

Le taux des anticorps antigliadines est élevé à 1/2187.

Il n'y a pas d'anticorps antiprotéines de lait.

L'examen radiologique de l'intestin grêle permet d'éliminer une malformation. Elle ne montre en effet qu'un aspect de trouble fonctionnel : accélération du transit et fractionnement de la baryte.

La biopsie intestinale du grêle (Dr JOS) donne des informations très intéressantes :

" La muqueuse est totalement dépourvue de villosités, elle est constituée presque uniquement par une surface lisse sur laquelle s'ouvrent à intervalles réguliers de petits cratères répondant sans doute à des cryptes de Liberkühn. Il s'agit bien d'une muqueuse intestinale; celle-ci est coupée un peu tangentiellement; malgré ce handicap, on a relevé une atrophie, villositaire, presque complète, une augmentation de la densité cellulaire du chorion, ainsi que des modifications relativement importantes du revêtement épithélial superficiel. La présence dans le chorion et dans la sous-muqueuse d'un volumineux follicule lymphoïde ôte un peu de leur valeur à

ces constatations morphologiques; cependant on peut certainement en tenir compte et considérer que ces lésions sont très voisines de celles observées dans la maladie coeliaque par intolérance au gluten...

"En conclusion il s'agit d'une atrophie villositaire subtotale avec aspect cratériforme au stéréomicroscope (Pr. NEZELOFF).

L'évolution sous régime vient confirmer le diagnostic d'intolérance au gluten:..

Durant une première période de 7 semaines, l'enfant est mis à un régime hyperprotidique, hypercalorique, ne contenant pas de farineux (du 28 novembre I962 au I7 janvier I963) : après une phase de diarrhée, les selles se normalisent progressivement. On assiste à une chute de poids due à la fonte des oedèmes (3 kg) puis l'enfant reprend son poids d'entrée. Parallèlement les perturbations biologiques se réparent; la protidémie passe de 54 g à 68 g au I7è jour puis 75 g après un mois de régime. Le fer sérique par contre remonte beaucoup plus lentement malgré l'apport de fer par voie intramusculaire.

A partir du I8 janvier, une contre-épreuve est fournie par un régime normal contenant des farines.

Pendant trois semaines, les selles demeurent normales puis la diarrhée reprend intermittente puis permanente. La courbe de poids s'abaisse de nouveau.

Parallèlement les protides atteignent de nouveau des chiffres anormaux (58 g, 56 g puis 48 g).

Le 22 mai le régime sans gluten est repris : la diarrhée cède 8 jours plus tard, le poids augmente d'un kilog (I7 kg le I3 juin).

Le taux des protides redevient normal : 69 g. Le fer sérique est à I00 γ/I00 ml. La stéatorrhée disparaît.

Taux des graisses	Poids des selles
2,3 g/24 h	II5 g
0,75 g/24 h	II0 g
2,3 g/24 h	II0 g

L'enfant sort de l'hôpital avec un régime sans gluten.

En Juillet I963, la reprise d'un régime normal pendant I5 jours entraîne la réapparition de selles molles et une nouvelle stagnation pondérale.

La protidémie baisse à 59 g/l.

La stéatorrhée est de nouveau augmentée.

Taux des graisses	Poids des selles
7,6 g/24 h	200 g
7,05 g/24 h	I30 g
I0,5 g/24 h	220 g

Une deuxième épreuve à l'albumine marquée confirme l'existence de l'entéropathie exsudative :

Le taux d'élimination de la radioactivité dans les selles des 4 jours est de I2°/° (6,5°/° la première fois).

L'enfant est de nouveau rendu à sa famille. Dans celle-ci malheureusement le régime d'exclusion n'est pas toujours rigoureusement suivi et l'enfant a encore des épisodes de diarrhée.

En février I964 (8 ans II mois) l'enfant pèse I8,875 kg et mesure I09cm. Son abdomen demeure volumineux. Il persiste quelques troubles digestifs.

Conclusion :

Intolérance au gluten à forme oedémateuse et hypoprotidémique.

OBSERVATION N° 4

La petite Caroline P... est hospitalisée dans le service du Pr R. LAPLANE à l'âge de I3 mois $\frac{1}{2}$ en septembre I967.

Cette enfant est la sixième de la fratrie. L'aîné est décédé d'une transposition des gros vaissaux. Frères et soeurs n'ont jamais eu de troubles digestifs. Ses parents non consanguins sont bien portants.

Elle est née au terme d'une grossesse normale et pesait 3,I00 kg à la naissance.

Sa nourriture a consisté d'abord en Polargon puis au 5è mois lait de vache. Les farines ont été introduites dans le régime à 3 mois, puis à partir de quatre mois et demi viande et légumes avec une bouillie par jour.

A l'âge de 6 mois (février I967) l'enfant pesait 7 kg et n'avait eu aucun trouble digestif. A ce moment au cours d'une rhinopharyngite apparaissent quelques vomissements. A 7 mois s'installe une anorexie cependant que les parents remarquent un ballonnement abdominal. Le poids est stationnaire. Les selles, au nombre de une par jour, sont constipées, ni abondantes ni nauséabondes.

Devant la persistance de l'anorexie et du ballonnement abdominal, l'enfant est hospitalisée à Brives. Elle pèse alors 6,280 kg. Des examens pratiqués on retient alors une hypocalcémie à 67,5 mg °/°° qui est traitée et un aspect de dolicholon au lavement baryté.

A l'âge de un an (septembre I967) le poids est toujours stationnaire (6,300 kg) et le refus alimentaire persiste. Un bref épisode de diarrhée est jugulé par un traitement symptomatique. Une numération montre une anémie hypochrome (GR 3 550 000 Hémoglobine 65°/°). Un traitement martial est institué. L'enfant retrouve son appétit et grossit même de 500 g, mais le ballonnement persiste.

A I3 mois l'enfant est hospitalisée dans le service du Pr. R. LAPLANE.

Elle pèse 6,550 kg (- 3 déviations standards) et mesure 7I cm (- 2 déviations standards). Ses selles sont normales, plutôt constipées.

L'enfant est pâle. Son abdomen est ballonné de façon modérée. On palpe dans la fosse iliaque droite des fécalomes. Sur le plan neurologique, elle est hypotonique. Il existe un certain retard moteur car elle s'est tenue assise à 9 mois et ne tient pas debout.

L'examen ne révèle aucune autre particularité.

Un certain nombre d'arguments pouvait faire évoquer le diagnostic de maladie de Hirschprung.

L'existence d'épisodes de constipation.

Le ballonnement abdominal et à la palpation la perception de volumineux fécalomes de la fosse iliaque droite chez une enfant par ailleurs gaie dont l'appétit et la courbe pondérale s'étaient améliorés sans modification de régime.

Les premiers examens complémentaires viennent d'ailleurs s'inscrire contre une malabsorption :

Le test au xylose est normal : I8°/° d'élimination en 5 heures

A l'épreuve de charge en glucose, la flèche d'hyperglycémie est sub-normale.

Avant charge : glycérine 0,72 g/l.

Après charge : 30 mn 0,78 g/l ; 60 mn : I,I0 g/l; 90 mn : I,I5 g/l

Une première stéatorrhée est à I,7 g/mn.

Par ailleurs, il n'existe aucun signe de carence :

La numération formule sanguine ne montre qu'une discrète hypochromie.

GR : 4 650 000, Hémoglobine 80°/°; Valeur globulaire 0,85

Le fer sérique est à 85 γ°/°

Le taux des protides est normal 76 g°/°°

Les facteurs de complexe prothrombique sont normaux.

Le bilan phosphocalcique est normal.
Calcémie 96 mg/l, calciurie 3 mg/kg/24 h.

Malgré l'absence de diarrhée et la courbe de poids ascendante à l'hôpital, plusieurs éléments plaident pourtant en faveur de l'intolérance au gluten et contre la maladie de Hirschprung.

Cliniquement la cassure secondaire de la courbe pondérale à partir de l'âge de 6 mois.

Au lavement baryté, un colon volumineux et dilaté mais sans rétrécissement rectosigmoïdien.

Un aspect dilaté des anses intestinales au transit du grêle.
Sur les radios du squelette une ostéoporose diffuse.
Sur le plan biologique, l'existence d'une stéatorrhée manifeste à certains dosages :

Graisses dans les selles	Poids des selles
I,7 g/24 h	33 g
8 g	II0 g
5 g	45 g
6,7 g	58 g
4,2 g	38 g
4,8 g	67 g
3,4 g	27 g

La carotinémie est normale I50 γ°/° et la vitamine A également I07γ°/°.
Le test au lipiodol montre une élimination nulle.
La courbe de charge en acide folique est par contre normale.

Avant charge	6 µg/l
Après charge	20 µg/l
	25 µg/l

Enfin à la biopsie (Dr FONTAINE) :

"Le petit fragment soumis à l'examen histologique montre une muqueuse intestinale profondément modifiée. L'aspect lisse de la surface du fragment observé à la loupe binoculaire concorde avec l'absence de relief villositaire à l'examen microscopique.

La surface du fragment est plate, l'épithélium est altéré, sa bordure en brosse mal individualisée, ses noyaux irrégulièrement disposés.

Le chorion est le siège d'un infiltrat lymphohistoplasmocytaire d'intensité moyenne.

Au total Duodéno-jéjunite interstitielle subaiguë avec atrophie villositaire quasi totale".

Tous ces examens ont été pratiqués sous régime riche en gliadine, hypercalorique et hyperprotidique et pendant ce temps non seulement l'aspect des selles est resté normal mais la courbe de poids a été ascendante. En effet après un mois d'hospitalisation le poids de l'enfant est passé de 6,550 kg à 7,350 kg (+ 800 g).

Par esprit de contrôle l'enfant est soumis pendant trois semaines supplémentaires à un régime comportant de la gliadine :

Le poids augmente encore de 850 g mais l'abdomen reste ballonné.

Un nouveau contrôle de la stéatorrhée, objective la variabilité de l'excrétion lipidique sur une période de IO jours

Lipides fécaux (g/24 h)	Poids des selles (g)
I,2	63
7	98
2,3	55
I3	II8
3,3	42
4,I	40
5,7	73
8,9	I00
4,8	40
I,I	37

Au test au lipiodol, l'élimination d'iode est très faible, débutant à la 6è heure, passant par un maximum à la 24è heure et se terminant à la 48è heure.

Un nouveau contrôle de la vitamine A (28,2 γ°/°) et du carotène sérique 50 γ°/° montre des taux bas.

Par ailleurs sur les radios du squelette, l'ostéoporose persiste et trois dosages de calciurie montrent des chiffres inférieurs à 0,5 mg/kg/24h.

Enfin un nouveau contrôle histologique cinq semaines après le premier (I6.II.67) montre que l'atrophie villositaire quasi-totale persiste.

Un régime strictement sans gluten est dès lors institué (I7.II.67)

La courbe pondérale est toujours ascendantes. Trois semaines après le début du régime le poids est de 8,550 kg (+ 350 g).

Après deux mois de régime (I5.I.68 - I7 mois) l'enfant est réhospitalisée. Elle pèse alors 9,I00 kg et mesure 75 cm. Un nouveau bilan de l'absorption donne les résultats suivants :

Stéatorrhée en g/24 h	Poids des selles
2,5 g	68 g
I,9 g	70 g
2 g	90 g

L'élimination de lipiodol est normale
Au test au xylose (après 3g de xylose - $\frac{1}{2}$ dose)

élimination en 5 heures I8°/°
les 4 heures suivantes I°/°

Le fragment de muqueuse intestinale prélevé par biopsie est nettement modifié par rapport aux deux premières biopsies : l'examen à la loupe binoculaire montre un aspect cérébriforme suggérant une atrophie villositaire partielle. Celle-ci est confirmée par l'examen histologique.

Les villosités sont encore anormales, courtes, élargies, souvent ramifiées. L'épithélium de surface a une bordure en brosse normale. Mais à l'apex des villosités il a une épaisseur diminuée et irrégulière. Plus bas le long des villosités l'épithélium reprend une structure normale.

La densité cellulaire du chorion est subnormale.

Au total nette amélioration de la structure de la muqueuse intestinale par rapport aux deux premiers prélèvements. Atrophie villositaire partielle.

Une contre-épreuve est alors mise en oeuvre le 24 janvier I968 sous forme d'un régime comportant des farines :

Il est encore parfaitement supporté. La courbe pondérale continue d'être ascendante et les selles restent normales.

Plusieurs chiffres élevés de stéatorrhée sont retrouvés :

en g/24 h	Poids des selles
4,8	I63 g
2	57
I,8	40
3,5	67
7	I05
I,3	48
3,3	I00
0,6	50
0,6	63
2,5	68
2,4	85

Trois mois plus tard l'enfant est en excellent état, a pris un kilo (I0,2I0 kg) mesure 75 cm. L'appétit est normal. Les selles sont constipées mais l'abdomen est souple. Le comportement est normal. Caroline est éveillée et gaie. Pourtant une nouvelle biopsie montre un aspect histologique tout à fait voisin de celui des deux premières : l'atrophie villositaire est subtotale.

Le régime sans gluten est de nouveau institué :

Après 5 mois (Octobre I968) à l'âge de 26 mois, l'enfant est en excellent état général. Elle pèse I3,400 kg (+ une déviation standard) et mesure 0,82 m (- une déviation standard). L'examen est tout à fait normal.

Une nouvelle biopsie donne les résultats suivants :

A la loupe le fragment a un aspect cérébriforme suggérant une discrète atrophie villositaire.

L'examen des coupes montre un relief villositaire peu altéré, cependant la hauteur des villosités est un peu diminuée et elles sont volontiers élargies, bifides avec parfois persistance de ponts intervillositaires.

L'épithélium de surface et la bordure en brosse sont normaux.

Au total atrophie villositaire modérée. L'aspect histologique est en voie d'amélioration par rapport à la 3è biopsie et évidemment complètement modifié par rapport à la 4è.

Caroline est revue en Mai I969.

Elle pèse I4,400 kg (+ I.2 kg depuis novembre I968), mesure 0,85 m (+ 3,5 cm depuis novembre I968). La stéatorrhée et le test au xylose sont normaux.

Un dernier contrôle biopsiques après un an de régime sans gluten montre une muqueuse intestinale d'aspect quasi normal à l'examen à la loupe.

A l'examen histologique, les villosités sont souvent ramifiées, larges et leur hauteur un peu diminuée par rapport à la normale.

Par ailleurs l'épithélium de surface et le chorion sont normaux.

Au total : altérations histologiques minimes. L'aspect est voisin de la normale.

Conclusion :

Intolérance au gluten découverte à l'occasion d'une consultation pour stagnation pondérale et anorexie. La constipation a été l'élément dominant du tableau clinique.

OBSERVATION N° 5

P... Valérie.

Cette petite Guadeloupéenne est adressée dans le service du Pr. R. LAPLANE à l'âge de II mois, en novembre I969, pour grande hypotrophie, vomissements et anorexie.

L'enfant est née à la suite d'une grossesse et d'un accouchement normaux. Elle pesait 3,340 kg à la naissance. Elle est enfant unique. Ses parents, non consanguins, sont bien portants.

Valérie a été mise d'emblée à un allaittement mixte comportant un lait en poudre demi-écrémé poursuivi jusqu'à l'âge de 3 mois. Au 4è mois l'enfant est totalement sevrée et les farines sont introduites dans le régime mais poursuivies de façon intermittente.

Hormis une tendance à la constipation notée dès les premiers mois, aucun autre signe fonctionnel n'est remarqué jusqu'à l'âge de 7 mois. Valérie a alors un poids normal (7,620 kg), une taille un peu petite 62 cm (- 1 sig ma).

A partir de 7 mois s'installent une anorexie et des vomissements mais pas de diarrhée. Le poids de l'enfant devient stationnaire.

A l'âge de I0 mois, l'anorexie et les vomissements persistent, l'amaigrissement est patent mais fait notable aucune diarrhée n'est apparue.

L'enfant est alors hospitalisée en clinique où l'on observe pour la première fois des selles liquides. L'importance de l'hypotrophie, l'existence d'antécédents ORL et bronchiques avaient fait évoquer le diagnostic de mucoviscidose et le transfert dans le service du Pr LAPLANE est décidé pour investigations complémentaires.

A l'entrée à l'hôpital, à l'âge de II mois, le poids est de 6,I00 kg (situé en - 2 et - 3 déviations standards) et la taille de 70,5 cm (- 1 déviation standard).

Lenfant est triste et immobile. Le ventre météorisé contraste avec l' émaciation des membres. Il existe un discret oedème des pieds. On ne note aucun signe clinique de deshydratation. Le foie et la rate sont de volume normaux. Il n'y a pas de signes de rachitisme. L'examen est par ailleurs normal.

Dès les premiers jours l'enfant présente une diarrhée aiguë liquide. Des signes de deshydratation apparaissent et une rehydratation par voie veineuse doit être mise en oeuvre pendant 48 heures. Les coprocultures permettent de mettre en évidence une salmonella. Cet épisode retard donc la mise en train du bilan.

Dans les jours qui suivent, à la diarrhée succède une constipation tenace avec météorisme important et palpation de fécalomes. Le toucher rectal est normal. Des lavements sont fréquemment nécessaires et retardent encore les études chimiques coprologiques ainsi que les épreuves d'absorption. En définitive ce n'est qu'au IOè jour d'hospitalisation que le régime peut être normalisé comportant notamment de la gliadine.

Parallèlement les premières investigations permettent de préciser l'importance de cette malnutrition :

Il existe une hypoprotidémie à 57 g/l au moment de l'épisode de diarrhée aiguë. Après correction de la deshydratation et de l'hémoconcentration, le chiffre des protides atteint même 45 g/l expliquant l'oedème malléolaire constaté à l'entrée.

Sur le plan hématologique par contre, on ne note pas d'anémie.

Globules rouges : 5 800 000 Hémoglobine I2,5 g (mais l'enfant avait été probablement transfusée)
Formule blanche et taux de plaquettes normaux.
Fer sérique 85 γ°/°
Myélogramme normal.

Sur les radios du squelette on voit une déminéralisation avec un feuilleté périosté.

La calcémie est à 85 mg/l, la phosphorémie à 38 mg/l, les phosphatases à 4 U.B.

Enfin le test de la sueur est normal (Cl 35 mEq/l).

Après normalisation du régime, sous gliadine 3 g/24 h, la courbe pondérale est d'abord ascendante pendant quelques jours puis devient stationnaire. Mais les selles demeurent normales ou constipées. La protidémie remonte progressivement 62 g/l puis 68 g/l et 7I g/l.

Un bilan de l'absorption intestinale est alors mis en oeuvre :

Un dosage de graisses dans les selles fournit les chiffres suivants :

Poids des selles par 24 h	Lipides fécaux
28 g	I,9 g/24 h
55 g	5,3 g/24 h
38 g	2,I g/24 h
75 g	8 g/24 h
29 g	2,9 g/24 h

donc deux taux nettement pathologiques.

Le test au xylose est pratiqué à 2 reprises à I0 jours d'intervalle, avec la même dose.

I°) Elimination de 9,4°/° en 5 heures
et 8,4°/° les 4 heures suivantes

2°) Elimination de I4,4°/° en 5 heures
et I,9°/° les 4 heures suivantes.

Soit une élimination faible et étalée.

L'épreuve de charge en acide folique est dans les limites de la normale:

Taux de base 8 µg/l
2 heures après charge 25 µg/l
4 heures après 30 µg/l

Le taux de carotène est bas : I2 Y°/°.

L'épreuve de charge en vitamine A :

Avant absorption 60 γ °/°

5 heures après absorption (34 mg) I00 γ °/°

après 7 heures I20 γ °/°

Les épreuves d'absorption sont donc perturbées de façon dissociée.

Par ailleurs la coproculture est négative ainsi que la recherche de parasites dans les selles. L'immunoélectrophorèse ne montre pas de déficit en immunoglobulines.

Enfin la biopsie du grêle permet la constatation d'une atrophie villositaire subtotale (Dr FONTAINE).

Pendant la durée de ces épreuves la constipation persiste nécessitant des lavements évacuateurs. On palpe des fécalomes dans la fosse iliaque droite à tel point qu'un lavement baryté est demandé :

Sur les clichés on voit une dilatation colique et rectale, un aspect en "queue de radis" de face et de profil et un accrochage de la baryte à la 48è heure, aspect compatible avec une maladie de Hirschsprung.

Ce rétrécissement rectal joint à la persistance de la constipation pose donc le problème d'un mégacolon congénital éventuellement associé à l'entéropathie ou bien de troubles fonctionnels liés à cette dernière.

Avant d'envisager une biopsie rectale, on institue un régime sans gluten (2 janvier I970) :

La courbe pondérale d'abord stationnaire devient franchement ascendante au I7è jour. Pendant I5 jours les selles demeurent rares et on note la persistance des fécalomes.

Puis le transit se régularise, l'abdomen devient moins ballonné. En même temps le caractère se transforme. Un mois plus tard l'enfant est gaie et souriante et a pris 500 g.

Après 40 jours de régime sans gluten pourtant la stéatorrhée est toujours assez importante 3 et 4 g/24 h et il faudra attendre deux mois de régime pour voir disparaître toute constipation et ne plus palper de fécalomes.

Cette évolution favorable permet de trancher en faveur d'un trouble colique purement fonctionnel.

Par ailleurs la courbe pondérale est tout à fait satisfaisante. En 2 mois l'enfant prend I,2 kg (de 6,350 kg au début du régime à 7,550 kg). L'état général est bon et l'appétit excellent. La marche commence à apparaître.

Une biopsie de contrôle est prévue dans 2 mois.

Conclusion

Intolérance au gluten particulière par l'existence d'une constipation prépondérante.

OBSERVATION N° 6

Fabienne B... est adressée dans le service à l'âge de 5 mois, venant de l'hôpital de Montreuil pour syndrome de malabsorption très probablement lié à une intolérance au gluten.

Cette enfant est la troisième d'une fratrie de trois. Ses parents et ses deux frères sont bien portants.

Elle est née au terme d'une grossesse normale et pesait 3,350 kg
Elle est mise d'emblée à l'allaitement artificiel par un lait en poudre ne contenant pas de farine.

Des vomissements présents dès la naissance n'altèrent cependant pas la courbe pondérale jusqu'au deuxième mois de la vie, I4,430 kg.
Des farines sont alors introduites dans le régime.

A 3 mois Fabienne pèse 4,700 kg. Elle est hospitalisée pour diarrhée et vomissements sans signes de deshydratation, symptômes qui rétrocèdent rapidement. Une otite gauche nécessite une paracentèse et l'enfant sort au 6è jour.

De 3 à 4 mois (janvier I968) les vomissements persistent et la courbe pondérale reste stationnaire. De ce fait le 24 janvier (4 mois) l'enfant est hospitalisée à Montreuil (Service du Dr JOANNIOTES).

L'attention est attirée par un certain degré de ballonnement abdominal et l'absence de prise de poids malgré un appétit correct et la rareté sinon l'absence des vomissements réels.

Sur l'aspect de la courbe pondérale qui présente une cassure depuis l'introduction des farines, on suspecte une intolérance au gluten. Les selles d'aspect subnormal sont pesées quotidiennement; leur poids dépasse I00g par jour.

Un dosage de la stéatorrhée est pratiqué qui fournit les résultats suivants : 6,26 g 9,67 g II,22 g

On ne met pas en évidence de carence majeure due à la malabsorption : la protidémie est normale, il n'existe pas de signes de rachitisme clinique ou radiologique. La numération formule sanguine ne montre qu'une discrète microcytose. Par ailleurs le culot urinaire est normal, les coprocultures répétées reviennent négatives. Le test de la sueur est normal à 40 mEq/l.

On conclut à un syndrome de malabsorption très probablement lié à une intolérance au gluten.

Un régime sans gluten est institué à partir du 28 février à l'âge de 4 mois IO jours. Le I5 mars l'enfant est adressée dans le service du Pr. R. LAPLANE en vue d'investigations complémentaires pour préciser le diagnostic.

A l'entrée dans le service, le poids est de 4,840 kg (- 3 déviations standards) et la taille de 60,5 cm (- I déviation standard).

L'enfant est un peu pâle, d'aspect hypotrophique. L'abdomen est volumineux. Elle paraît normalement éveillée et souriante.

L'examen clinique est négatif, il n'existe en particulier aucun signe de rachitisme.

On institue un régime normal pour un enfant de son âge, comprenant notamment une bouillie par jour, dès l'entrée, (soit après I5 jours de régime sans gluten).

Différents examens sont mis en oeuvre :
Les uns pour préciser le retentissement de la malabsorption :

- La protidémie est normale à 72 g/l
- L'ionogramme sanguin est normal
- L'hémogramme ne met en évidence aucune anomalie

Globules rouges 4 470 000 Hémoglobine 90°/° Valeur globulaireI
Globules blancs 8 200, polynucléaires neutrophiles : 46°/°
éosinophiles I °/°, lymphocytes 46°/°, monocytes 7°/°.
mais le fer sérique est abaissé à 60 γ °/°.

- Les radiographies du squelette ne montrent pas de déminéralisation évidente, l'âge osseux est normal.

Le bilan phosphocalcique fournit les résultats suivants :

Calcémie I00 mg/l Phosphorémie 50 mg/l
Phosphatases I8 U.B.
Calciurie normale.

L'étude de l'absorption d'autre part montre :

Une stéatorrhée élevée de façon modérée :

3,39 g/24 h Poids des selles : 35 g
3,I6 g/24 h Poids des selles : 35 g

Au test au xylose l'élimination est de :

7,5°/° en 5 heures
6,25°/° les quatre heures suivantes.

La flèche d'hyperglycémie après charge orale est normale.

Taux de départ 0,85 g/l

Après 30 mn :	2,I5 g/l	I20 mn :	I,05 g/l
60 mn :	I,65 g/l	I80 mn :	0,80 g/l
90 mn :	I,30 g/l	240 mn :	0,60 g/l

L'étude histologique de la muqueuse duodénale (Dr FONTAINE) enfin montre une atrophie villositaire totale sur la plus grande partie de la surface, partielle en certains points (ébauches villositaires ne dépassant pas le quart de la hauteur de la muqueuse). L'épithélium de surface est altéré aminci, à bordure en brosse irrégulière, à noyaux globuleux, disposés sans ordre.

Les cryptes de Lieberkühn sont allongées.

Le chorion est richement cellulaire. De nombreux lymphocytes et plasmocytes sont visibles.

Au total atrophie villositaire très marquée.

Pendant la durée de l'hospitalisation, l'enfant est sous régime comportant du gluten. Ses selles sont d'aspect et d'abondance normale. La courbe pondérale est satisfaisante (+ 700 g en 3 semaines).

Compte-tenu de l'évolution clinique et des épreuves d'absorption peu perturbées, il est décidé de laisser l'enfant à un régime normal et de faire une biopsie de contrôle deux mois plus tard.

En Juin I968 (8 mois) l'atrophie villositaire demeure totale : Fabienne est alors mise à un régime sans gluten.

Après 6 mois de régime d'exclusion, à l'âge de I4 mois (décembre I968), la taille de l'enfant est normale (75,5 cm). Elle pèse 9,5 kg (- I déviation standard). L'examen est tout à fait normal; l'abdomen en particulier est souple et non ballonné. La numération formule sanguine est normale. L'hémoglobine est à II,25 g°/°.

Un contrôle des graisses fécales donne les chiffres suivants :

Taux des graisses	Poids des selles
0,2 g	I6 g
I,2 g	78 g

Le test au xylose est normal.

24°/° d'élimination en 5 heures
5,9°/° les 4 heures suivantes.

Enfin sur le plan histologique, on note une amélioration très nette de l'aspect par rapport à celui des deux premières biopsies : aspect d'atrophie villositaire partielle.

Le régime sans gluten est poursuivi et l'enfant est suivie régulièrement.

En Mai I969, âgée de I8 mois, elle pèse I0,500 kg (poids normal) et mesure 77 cm (limite inférieure de la normale).

L'examen clinique est normal. La stéatorrhée est un peu élevée:3,6g/24h Le test au xylose un peu bas : I3,3°/° en 5 heures, 7,4°/° les 4 h suivantes

Conclusion:

Maladie coeliaque à début précoce particulière par des épreuves d'absorption peu perturbées.

OBSERVATION N° 7

L'enfant D... Bertrand, âgé de 4 mois et 3 semaines, est adressé dans le Service du Pr. LAPLANE, pour une hypotrophie, une pâleur et un abdomen volumineux.

Il est né au terme d'une grossesse normale, de parents non consanguins, bien portants dont il est le seul enfant. Il pesait 3,7I0 kg à la naissance et mesurait 56 cm.

Bertrand a été mis d'emblée au lait acidifié ne comportant pas de farine. Son développement semble tout-à-fait normal le premier mois puis la courbe pondérale s'infléchit progressivement sans qu'apparaissent ni diarrhée, ni vomissement, alors que les biberons sont pris en totalité. En effet à quatre semaines l'enfant pèse 4 kg, à 8 semaines 4,500kg, à 2 mois et demi 4,8 kg.

A partir de cet âge les farines sont introduites dans le régime, une cuillère à café dans chaque biberon. A 3 mois l'enfant est mis à 5 repas, avec une bouillie de légumes. A ce moment survient un bref épisode diarrhéïque résolutif en quelques jours.

A partir de 3 mois (5,I00 kg) la courbe pondérale reste stationnaire tandis qu'apparaissent une fois par semaine en moyenne des poussées fébriles mais les selles restent normales.

A 4 mois et 3 semaines, l'enfant est mis au lait de vache . Les selles deviennent liquides. Par ailleurs la mère a remarqué que l'enfant urinait peu, les langes restent secs le matin. Bertrand est alors hospitalisé.

A l'entrée dans le service le poids est de 4,800 kg (-3 déviations standards), la taille de 6I,5 cm (- 2 déviations standards). L'enfant est fébrile(38°9)et geignard. Il existe une diarrhée liquide depuis 2 ou 3 jours.

L'hypotrophie est notable, le pannicule adipeux est très mince, les membres grêles. Le teint est pâle, non caroténoïde . L'abdomen est météorisé mais souple. Il existe un discret chapelet costal. L'examen du coeur, des poumons, du pharynx est normal mais on découvre une otite bilatérale qui est paracentésée et l'enfant est mis aux antibiotiques. La courbe thermique se normalise alors.

En raison de la diarrhée, un régime de soupe de carottes est institué. La coproculture reviendra négative. Après 48 heures de régime sans lait, les selles se normalisent, l'enfant prend du poids. L'alimentation lactée est reprise sans incident.

Au I5è jour d'hospitalisation, de nouveau, la courbe pondérale est stagnante alors que le régime est normalisé comportant notamment des farines et que la diarrhée a fait place à des selles normales.

Cependant une récidive de l'otite purulente et une rhinopharyngite paraissent pouvoir expliquer la médiocrité de la courbe pondérale.

Dans un premier temps donc, l'attention est attirée vers une histoire urinaire d'autant qu'on a la notion d'urines rares et troubles et de poussée fébrile à répétition et que d'autre part l'infléchissement de la courbe pondérale s'est située avant l'introduction des farines, qu'il n'y a pas d'anorexie et seulement deux brefs épisodes de diarrhée liquide.

Une urographie intraveineuse semble confirmer cette hypothèse car il existe une discrète mais indiscutable dilatation pyélocalicielle bilatérale comme dans les syndromes de la jonction.

Cependant le culot urinaire vérifié à deux reprises est normal. Il n'y a pas de protéinurie et la concentration urinaire est normale à l'épreuve de Vohlardt .

Par ailleurs, malgré l'hypotrophie il n'existe pas de signes majeurs de carence.

La numération formule sanguine est normale :

Globules rouges 4 390 000 Hémoglobine II g°/°

Le fer sérique est à 94 γ °/°
La protidémie est normale à 74 g/l
Sur les radiographies le squelette néanmoins, outre des signes discrets de rachitisme, il existe un certain degré d'ostéoporose. Enfin la calcémie est basse à 82 mg/l, la phosphorémie un peu basse à 3I mg/l, les phosphatases sont à I4 U.B.

En définitive, devant cette hypotrophie un bilan de l'absorption est mis en oeuvre à titre systématique. L'étude des lipides fécaux sous régime normal fournit les chiffres suivants :

Taux des graisses	Poids des selles par 24 h
I,8 g/24 h	20 g
3,6 g/24 h	42 g
4,8 g/24 h	50 g
2 g/24 h	I6 g
0	I g
6 g/24 h	90 g

Au test au xylose l'élimination est de 5°/° en 5 heures puis de 3°/° les 4 heures suivantes. Un deuxième test est également perturbé : 5,6°/° en 5 heures, 7°/° les 4 heures suivantes.

Au test de charge en acide folique, la flèche est normale basse

Taux avant charge	6 µg/l
24 heures après	25 µg/l
4 heures après	30 µg/l

La courbe de charge en vitamine A et vitamine E est relativement plate.

Avant charge : Vitamine A : 2I γ °/°
Vitamine E : 0,44 mg °/°.

Absorption de 26 mg de vitamine A et 200 mg de vitamine E.

Après 5 h Vitamine A : 63 γ °/°
Vitamine E : 0,48 mg °/°

Après 7 heures : Vitamine A : 85 γ °/°
Vitamine E : 0,520 mg °/°.

Le taux de base de la vitamine A ainsi que du carotène (I6 γ °/°) sont bas.

Par ailleurs les radiographies du grêle montrent un aspect typique de grêle fonctionnel et sur le lavement baryté on note un aspect de dolicho-sigmoïde.

Enfin sur le fragment de muqueuse prélevé par la biopsie à l'angle duodéno-jéjunal (Dr FONTAINE) l'atrophie villositaire est subtotale.
L'enfant est mis au régime sans gluten le II Janvier I969 à l'âge de 6 mois.

Pendant I0 jours, la courbe pondérale reste stationnaire. Les selles deviennent constipées, alternant avec des selles molles. A la palpation abdominale, on perçoit des fécalomes.

Rapidement cependant le comportement de l'enfant change; il devient plus gai et souriant.

Une charge unique en gliadine (5 g/m2), une semaine après le début du régime, ne modifie pas l'aspect des selles.

Au test au xylose, l'élimination est de I5°/° en 5 heures puis 5°/° les 4 heures suivantes. Les graisses fécales mesurées les 3 jours suivants sont peu augmentées :

Taux des graisses	Poids des selles
4 g/24 h	32g
3 g/24 h	23g
2 g/24 h	I5g

Au I2è jour de régime, la courbe de poids devient franchement ascendante. Les selles sont toujours constipées.

Quatre semaines après le début du régime, l'enfant a grossi de 900 g (de 4,900kg à 5,800 kg). Il mesure 62 cm. La constipation persiste.

Un contrôle de l'excrétion lipidique sur 3 jours montre encore un chiffre de :

Taux des graisses	Poids des selles
2,8 g/24 h	35 g
I,3 g/24 h	I7 g
4,7 g/24 h	42 g

La constipation disparait au 3è mois du régime.

Six mois après le début du régime une nouvelle biopsie permet d'obtenir un fragment de muqueuse d'aspect cérébriforme à l'examen à la loupe suggérant une atrophie villositaire partielle. En microscopie les villosités sont larges et courtes ne dépassant pas habituellement le tiers de l'épaisseur totale de la muqueuse. Il persiste aussi une irrégularité d'épaisseur de l'épithélium de surface et une hypercellularité lymphoplasmocytaire du chorion.

Donc aspect d'atrophie villositaire partielle correspondant à une nette amélioration par rapport à la première biopsie.

Après 8 mois de régime correctement suivi (Août I969) à l'âge de I2 mois et I5 jours, le poids est de 8,800 kg (+ 3,900 kg depuis le début du régime). L'appétit est correct. Les selles sont normales. Le comportement de l'enfant est satisfaisant mais la taille demeure petite (70 cm).

Au I0è mois, l'enfant a pris encore I kg (9,800 kg). Il mesure 73 cm. L'examen est tout à fait normal. Un dernier contrôle biopsique prévu n'a malheureusement pu avoir lieu.

Conclusion :

Maladie coeliaque à début précoce, révélée par une hypotrophie, sans trouble majeur du transit intestinal.

Les observations que nous avons rapportées illustrent quelques uns des aspects du syndrome coeliaque.

Comparées au tableau de l'intolérance au gluten dans sa forme la plus complète et la plus caricaturale, elles comportent tantôt des manifestations franchement atypiques où un symptôme domine, tantôt des formes frustes ou plus ou moins dissociées.

Dans sa forme typique que nous n'envisagerons pas ici, les premiers signes débutent après le sixième mois, souvent à la fin de la première année, plus rarement entre un et deux ans chez un enfant dont la croissance staturo-pondérale avait été normale.

Il existe toujours un intervalle libre de durée variable entre l'introduction des farines et le début des troubles : une cassure de la courbe pondérale survient alors. L'appétit de l'enfant s'altère en même temps que ses selles se modifient et que son abdomen se ballonne. En un temps variable l'état général se détériore et la triade classique est réalisé associant :

- un amaigrissement considérable ;
- une diarrhée chronique : les selles au nombre de deux ou trois par jour, sont abondantes et volumineuses, pâteuses d'aspect pâle et luisantes;
- l'intumescance de l'abdomen contraste avec l'émaciation thoracique.
- des signes de carences : anémie, hypocalcémie, ostéoporose sont la conséquence de la malabsorption;
- des poussées de diarrhée aiguë peuvent entraîner une deshydratation.

Enfin le caractère de l'enfant se modifie. On est frappé par l'adynamie, l'indifférence et la tristesse du regard.

L'évolution spontanée conduirait au grand tableau classique de nanisme intestinal, la mort pouvant survenir par cachexie ou infection intercurrente.

A côté de cette forme complète et souvent tardive, nombreuses sont les formes apparemment monosymptômatiques, frustes ou à début précoce. Seule une analyse rigoureuse de la symptomatologie peut guider cherchant à préciser notamment l'état des selles et le développement staturo-pondéral en fonction de la date d'introduction des farines dans le régime. L'existence d'une cassure secondaire de la courbe pondérale est particulièrement évocatrice.

Le diagnostic évoqué sur l'histoire clinique ne pourra être affirmé que sur un certain nombre de critères cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et thérapeutiques sur lesquels nous reviendrons.

Nous allons tout d'abord envisager les cas où un symptôme domine le tableau clinique :

Ainsi le nanisme chez un enfant de plus de deux ans peut motiver la consultation.

Dans notre observation n° I (C... Dominique) le retard staturo-pondéral a été le motif de la consultation et le principal trait clinique. En effet lors de l'hospitalisation à deux ans et demi, son poids est inférieur à trois déviations standards par rapport à la moyenne de son âge et sa taille inférieure à quatre déviations standards.

Les anomalies des selles apparaissent par contre cliniquement au second plab puisque seul l'interrogatoire retrouve la notion de deux épisodes de diarrhée relativement brefs. Aucune diarrhée n'est apparue pendant l'hospitalisation ni durant les trois mois qui ont précédé le régime d'exclusion.

Les seuls éléments qui orientaient étaient le ballonnement abdominal et u. anorexie d'apparition récente associée à des signes de carence : ostéoporose et anémie.

L'institution d'un régime sans gluten a provoqué comme il est habituel de l'observer (SHELDON - 9I) une reprise spectaculaire de la croissance puisque l'enfant a grandi de 7 cm en 8 mois. Puis la croissance a retrouvé un rythme normal et l'enfant reste de petite taille 95 cm à 4 ans $\frac{1}{2}$.

Dans l'observation n° 2 (J... Jean-Marc) l'hypotrophie était aussi au premier plan : ce jeune antillais de 7 ans avait à l'entrée le poids d'un enfant de 2 ans, inférieur de quatre déviations standards à celui d'un enfant de son âge et la taille d'un en enfant de 3 ans et demi, inférieure également de 4 déviations standards aux normes.

L'existence d'un gros ventre et d'un foie hypertrophié probablement par stéatose avait fait évoquer un nanisme cirrhotique ou une cardiopathie en raison de la tachycardie et du souffle.

Par contre les anomalies des selles ne paraissaient pas constantes puisqu' un bref épisode de diarrhée liquide en début d'hospitalisation avait fait place à des selles normales. Seul le bilan systématique de ce nanisme a conduit à tout réduire à une intolérance au gluten.

Certes l'hypotrophie staturo-pondérale au cours de l'intolérance au gluten est un fait bien connu et fait partie des signes de la maladie :

HERTER le premier (I908) a mis l'accent sur l'arrêt de croissance et a parlé d'infantilisme intestinal.

Depuis de nombreux auteurs ont insisté sur le retard de croissance qui a été trouvé dans la grande majorité des cas.

Parmi les syndromes coeliaques observés dans le service du Pr. R. LAPLANE, il existe une insuffisance staturale notable, égale ou inférieure à moins deux déviations standards I5 fois sur 3I cas et pondérale dans 27 cas sur 3I.

Mais cette hypotrophie peut être au premier plan et les autres signes de la maladie beaucoup moins évidents :

Chez deux malades sur les 20 réunis par M. LAMY et Coll. (58 - I963) la maladie coeliaque s'est présentée sous le masque d'une hypotrophie isolée ou d'un simple retard de croissance.

Le retard de croissance est d'autant plus marqué que l'enfant est plus âgé cependant que la symptomatologie intestinale peut s'estomper. Certaines observations font état d'un véritable infantilisme.

Ainsi une malade publiée par A. ROUSSEL et Coll. (82 - I964) avait, à l'âge de I6 ans, une taille de I,54 ù pour un poids de 3I kg, une absence totale de signes pubertaires alors que toute manifestation diarrhéique avait disparu depuis deux ans.

Dans le cas publié par A.C. FRAZER (37 - I958) le retard staturo-pondéral était le motif de la consultation chez une jeune fille de I3 ans

et demi en paraissant 8. Sa taille I27 cm (- 20°/°) et son poids 27 kg ont fait que cette malade avait d'abord consulté en endocrinologie.

Dans ses antécédents on ne notait qu'un épisode diarrhéique aigu à l'âge de 6 ans et très occasionnellement des selles molles. Pourtant il existe une anémie ferriprive et une stéatorrhée importante (moyenne I0,5 g en I0 jours).

En 47 jours de régime cette malade a pris 4 cm alors que disparaissait la stéatorrhée anormale et que se corrigeait l'anémie.

Dans de tels cas seul le régime d'exclusion amène une reprise de la croissance. L'accélération du taux de croissance staturale et pondérale est remarquable dans les premiers mois (W. SHELDON - 9I) puis le gain en taille et poids tend progressivement à se rapprocher des taux normaux. Un infléchissement de la courbe pondérale peut être le seul signe de rechute après abandon du régime.

Les oedèmes par hypoprotidémie représentent une autre forme particulière d'intolérance au gluten :

L'observation n° 3 (D... Jacques) déjà publiée en I964 par le Pr R. LAPLANE et Collaborateurs (59) est particulièrement démonstrative.

Le syndrome oedémato-ascitique est au premier plan. L'hypotrophie staturo-pondérale est nette. L'existence d'une diarrhée survenant par poussées et alternant avec des épisodes de constipation ainsi que l'anorexie orientent cliniquement vers une affection du tube digestif.

Ce syndrome oedémateux est expliqué par une hypoprotidémie. La carence d'apport a été écartée par une enquête attentive. L'absence de protéinurie et le caractère normal du bilan hépatique éliminent une fuite urinaire et un défaut de synthèse. L'existence d'une pancréatite chronique n'a pour elle aucun argument décisif en effet l'absence de trypsine et de lipase semble assez banale en période de troubles digestifs et d'hypoprotidémie.

L'épreuve à la sérum albumine marquée à l'I^{131} injectée par voie intraveineuse a permis de démontrer la fuite intestinale anormale de protéines :

Une première fois, on trouve 6°/° de la radioactivité injectée dans les selles de 4 jours (normale inférieure à I°/°) et la durée de demi-vie de l'albumine marquée est diminuée (8 jours au lieu de I8 à 22 jours).

Une seconde épreuve faite lors d'un abandon de régime confirme les données de la première. L'élimination est de I2°/° en 4 jours.

L'intolérance au gluten peut être tenue pour certaine sur des arguments :

I°) Cliniques : réapparition des troubles digestifs et de la stagnation pondérale à deux reprises lors de la réintroduction du gluten dans le régime. Parallèlement on assiste à une baisse de la protidémie.

2°) Biologiques : il existe un syndrome de malabsorption dont témoignent l'existence d'une stéatorrhée supérieure à 5 g par 24 heures, une courbe

d'hyperglycémie provoquée plate à deux reprises, une diminution de l'élimination du xylose.

3°) Histologiques enfin : la constatation d'une atrophie villositaire subtotale sur le fragment de muqueuse de grêle.

La constatation d'oedèmes, d'hypoprotidémie et de troubles digestifs chroniques amènent en effet à discuter un certain nombre d'affections susceptibles de donner un tableau tout-à-fait voisin du cas de notre malade et à envisager la pathogénie de l'hypoprotidémie.

Il convient tout d'abord d'éliminer une hypoprotidémie par carence d'apport qui est susceptible de provoquer des oedèmes. Ce problème se pose surtout sous ses climats pour un transplanté récent. Or une grande malnutrition est susceptible de provoquer des modifications histologiques allant de l'élargissement et la fusion des villosités (D. BURMAN - I9, G.C. COOK, 27) à des aspects d'atrophie subtotale (J.P. STANFIELD. 99).

Il n'est pas toujours facile d'écarter une intolérance au gluten associée. Nous avons eu l'occasion d'observer dans le service du Pr R. LAPLANE un malade de ce type chez qui le régime riche en protides et contenant du gluten en quantité notable a entraîné : ascension de la courbe de poids et réparation histologique (observation n° 8). Nous avons vu que dans le cas de notre malade une enquête approfondie a permis d'écarter une malnutrition.

En second lieu, l'insuffisance pancréatique externe par le déficit en trypsinogène et lipase peut aboutir à une hypoprotidémie génératrice d'oedèmes et à une stéatorrhée. Le fait est connu par la mucoviscidose (JULIEN MARIE et Coll. - 63). Dans notre cas le caractère normal du test de la sueur, l'absence de neutropénie permettent d'éliminer mucoviscidose et syndrome de Shwachman, malgré l'absence de trypsine et de lipase dans le suc duodénal qui peut s'observer dans les gastroentérites chroniques (J.G. BATE - I7).

En fait la constatation d'une fuite anormale de protéines dans le tube digestif amène à envisager une entéropathie exsudative et ses différentes causes (T.A. WALDMANN - I06, N. NEIMANN - 72).

Une gastro-entéropathie allergique avec perte excessive de protéines s'accompagne de phénomènes allergiques, de troubles gastro-intestinaux modérés et il n'est pas fait état dans ces formes de troubles de l'absorption ni d'atrophie villositaire (T.A. WALDMANN - I07).

En cas de lymphangiectasies intestinales les oedèmes apparaissent dès la naissance et histologiquement sous des villosités d'apparence normales siègent des dilatations lymphatiques.

Dans l'intolérance au gluten enfin il n'est pas rare d'observer de discrets oedèmes malléolaires mais ceux-ci revêtent de façon assez exceptionnelle le tableau d'un grand syndrome oedémato-ascitique.

Les oedèmes sont présents une fois sur 28 intolérances au gluten pour VISAKORPI (I04 - I967), I4 fois sur 42, pour HAMILTON et Coll. (45) dont un cas avec ascite. Parmi les malades du service du Pr R. LAPLANE, l'existence d'oedèmes a été constatée 6 fois sur 35.

Ces oedèmes sont liés à l'hypoprotidémie. Le taux des protides est souvent abaissé au cours de l'intolérance au gluten mais les hypoprotidémies franches sont relativement rares : parmi les séries publiées on relève une hypoprotidémie inférieure à 50 g/l I3 fois sur 52 pour D.A. ANDERSON (2), 2 fois sur 20 pour H. LAMY et Coll. (58) 3 fois sur 28 pour VISAKORPI (I04). Parmi les 35 malades observés dans le service du Pr. R. LAPLANE, la protidémie était 4 fois inférieure ou égale à 50 g/l, I5 fois inférieure ou égale à 60 g/l.

Le tableau comportant oedème et anasarque est beaucoup plus rare. R.ROYER et R. CATTAN et Coll. I960 (85, 86) d'une part, D. NUSSLE et S. BARANDUN (73 - I96I) d'autre part ont démontré que les oedèmes hypoprotidémiques pouvaient être au premier plan et l'intolérance au gluten n'apparaître qu'après une enquête approfondie :

P. ROYER en I960 (I85) publie l'observation d'une fillette de 7 ans qui est hospitalisée pour des oedèmes généralisés avec ascite, une diarrhée évoluant par poussées et un déficit statural net. Le taux des protides variait entre 43 et 50 g/l. La mise sous régime sans gluten a permis sans autre traitement la disparition des oedèmes et une accélération de la croissance. La reprise d'un régime normal a été marquée par une récidive du syndrome oedémateux et un nouvel arrêt de croissance. Au cours de cette rechute, l'épreuve à la polyvinyl-pyrolidone marquée à l'I^{131} a permis de démontrer une excrétion fécale exagérée : 2, 4°/° en 5 jours (élimination normale inférieure à I,5°/°).

Une observation publiée par P. VESIN et S. TROUPEL et Coll. (I03) concerne une enfant de I4 ans avec un syndrome oedémateux généralisé et une hypotrophie importante. L'hypoprotidémie portait à la fois sur les fractions albumine (28 g/l) et globulines (I2,5 g/l). Il existait une stéatorrhée. L'excrétion de la P.V.P.^{131} I sur les selles de 4 jours était de I4,6°/° Le régime sans gluten entraîna la guérison du syndrome oedémateux.

Parmi les trois malades atteints d'intolérance au gluten étudiés par D. NUSSLE et S. BARANDUN (73) (I96I) l'on avait un syndrome oedémateux. La protidémie était à 29 g °/°°. L'élimination du xylose était abaissé (9,5°/°) la courbe d'hyperglycémie était plate. L'excrétion de la P.V.P. I^{131} était de 29°/°.

Etant donné la possibilité de l'entéropathie exsudative au cours de l'intolérance au gluten, on peut se demander si elle rend seule compte de l'hypoprotidémie et s'il ne s'y associe pas un trouble de l'absorption.

L'absorption des protéines a été étudiée par R.A. PARKINS (74) chez II malades, I0 adultes et un enfant atteints de sprue. Cet auteur trouve après prise orale d'albumine marquée à l'I^{131} une excrétion fécale exagérée chez 3 d'entre eux mais sans corrélation avec la sévérité de la maladie, le taux de la stéatorrhée, de la protidémie et le test à la PVP I^{131} intraveineuse mesurant l'exsudation intestinale des protéines. D'autre part chez 4 malades adultes, CRANE et NEUBERGER (28) démontrent un ralentissement de l'absorption d'une protéine marquée à l'azote ^{15}N. L'un d'eux sous régime

avait une absorption normale. En fait cette mesure ne montre qu'un ralentissement de l'absorption de l'azote chez quelques malades testés et n'élimine pas la possibilité d'une maldigestion des peptides au niveau du grêle du fait de l'atrophie villositaire et du déficit en peptidase qui l'accompagne. Il existe un cercle vicieux de la carence protidique où anorexie, malnutrition, entéropathie exsudative, déficit en peptidase et insuffisance trypsique fonctionnelle vont ajouter leurs effets comme le démontre le cas de ce malade.

La perte intestinale des protéines a été plus largement étudiée : on sait qu'à l'état normal 50 à 70°/° de l'albumine est catabolisée par le tractus gastro-intestinal et plus particulièrement le duodénum et le jéjunum (96). Cette albumine est détruite par les ferments protéolytiques et les acides aminés sont au moins partiellement réabsorbés. BIRKE (I5) a démontré que chez le sujet normal 5 à I0 g d'albumine plasmatique passent chaque 24 heures dans la lumière du tube digestif. Ce qui explique pourquoi les tests à l'albumine marquée (ou à une macromolécule comme le PVP) entraînent toujours une apparition de produits marqués dans les matières fécales (P VESIN et Coll. - I02).

Au cours de l'intolérance au gluten l'hypoprotidémie dans cette hypothèse relève d'un mécanisme d'entéropathie exsudative.

La fuite des protéines dans la lumière du tube digestif est fréquente au cours des intolérances au gluten même en l'absence de syndrome oedémateux et d'hypoprotidémie. Cette fuite peut être démontrée par l'injection intraveineuse de macromolécules marquées.

Chez les II malades de PARKINS (74) ayant subi le test de GORDON à la PVP I^{131} il existe une excrétion nettement augmentée de produits marqués chez 4 d'entre eux dont un enfant de 22 mois, chez 4 autres l'excrétion est située entre I et 2°/° mais il n'existe aucune corrélation entre le taux de l'albumine et le test à la PVP I^{131} non plus qu'entre ce test et les aspects histologiques de la muqueuse intestinale.

D. NESSLE et S. BARANDUN (73) chez 3 malades atteints de syndrome coeliaque ont trouvé, après injection de PVP I^{131}, une radioactivité fécale supérieure à I°/°.

ROTEM et CZERNIAK (8I - I964) étudient par le test de Gordon I4 enfants atteints de syndrome coeliaque dont le diagnostic avait été porté sur des arguments cliniques et biologiques mais non histologiques. Parmi ces I4 enfants :

Un premier groupe de six n'avait pas encore été traité. Parmi eux quatre étaient hypoprotidémiques. Tous avaient une excrétion fécale augmentée supérieure à 2°/°.

Sur les huit enfants de second groupe traités, quatre avaient une élimination fécale de radioactivité augmentée et quatre une élimination normale. Aucun n'avait d'hypoprotidémie mais les plus âgés ne suivaient pas un régime strict.

Au demeurant des critiques ont été formulées contre le test de Gordon (TA Waldmann , I06) car la polyvinylpyrolidone ne peut être assimilée aux protéines plasmatiques d'où l'utilisation d'albumine marqué à l'iode ou au chrome ou mieux de coeruleoplasmine marquée au cuivre qui n'est pas réabsorbé.

Etudiant l'excrétion de chrome marqué dans les selles après injection intraveineuse de ce produit qui se fixe sur l'albumine plasmatique, WALKER SMITH (I08 - I967) trouve une excrétion supérieure à I°/° (normale inférieure à I°/°) chez 8 adultes sur 9 atteints de syndrome coeliaque. Parmi ceux-ci 5 avaient une atrophie villositaire subtotale, 3 une atrophie partielle.

Enfin récemment GAZE et DONATH (39 - I969) ont mesuré chez 5 enfants coeliaques et un normal le turn over et la perte de l'albumine marquée à la fois à l'I^{125} et au Cr^{51}. Ces enfants étaient tous normoprotidiques. Or la perte intestinale d'albumine a été chez tous 2 à 4 fois plus élevée que chez le sujet normal en rapport avec la gravité du tableau clinique alors que le taux de dégradation de l'albumine était comparable chez le normal et les 5 coeliaques.

Au total, il apparaît que la fuite anormale de protéines dans la lumière intestinale est fréquente au cours des syndromes coeliaques. Parmi ceux-ci seul un nombre relativement restreint développe une hypoprotidémie marquée et des oedèmes.

Parmi les formes à dominante hématologique de la maladie on a décrit des formes hémorragiques.

Chez nos malades, la tendance aux hématomes n'est notée que dans l'observation n° 3 (D... Jacques) où il existe des hématomes au point de piqûre mais sans hémorragies spontanées. Le taux de prothrombine était notablement abaissé (25°/°) ainsi que la proconvertine (26°/°). Tous ces troubles se sont corrigés après administration de vitamine K 1.

En effet le rôle de l'hypoprothrombinémie lié à un déficit en vitamine K est maintenant bien prouvé dans le déterminisme de ces hémorragies. La baisse du taux de prothrombine est relativement fréquente (IO à 22°/° des cas pour WANG et BOSSAK (I09) sans traduction clinique le plus souvent. Parmi les malades du service du Pr. R. LAPLANE la tendance aux hématomes n'est notée que 3 fois sur 35. Parfois cependant les hémorragies sont plus importantes.

Sur 48 syndromes coeliaques enfants et adultes observés par BUCHAN et Coll. (I8) des hémorragies anormales ont constitué les manifestations dominantes chez deux d'entre eux et ont été constatées chez 8 malades au total.

MAYER et Coll. (62) rapportent le cas d'une fillette de 2 ans et demi qui avait des hématomes disséminés et un purpura de la cavité buccale. Cette malade était légèrement hypotrophique et ses selles n'étaient guère anormales. La prothrombine était peu diminuée mais il existait un abaissement notable du facteur PROWER-STUART expliquant l'allongement du temps de Quick. Ces anomalies se sont corrigées après ingestion de vitamine K.

Tout autre sont les problèmes posés par l'anémie pratiquement constante, elle peut être au premier plan et susciter des difficultés diagnostiques.

Dans le déterminisme de cette anémie plusieurs facteurs étiologiques sont souvent intriqués. Citons en particulier la carence en acide folique la carence martiale, la carence protidique et plus rarement la carence en vitamine B I2 et en cuivre.

Chez notre malade n° I (C... Dominique) il existe une microcytose dans le sang périphérique alors que dans la moelle on note une macrocytose un retard de maturation nucléaire et des dysmorphies nucléaires : aspect perlé plus ou moins franchement mégaloblastique de la chromatine. Chez ce malade le taux de l'activité folique sérique est bas (4 µg/l) (taux normal entre 6 et I4 µg/l). Le test de charge en acide folique donne une courbe aplatie.

Dans la presque totalité des syndromes coeliaques de l'enfant le taux de l'activité folique sérique est bas. (K.H. DORMANDY - 32 - F.A. KLIPSTEIN 56 - A. Mc. NEISH - 66 - C. POLONOVSKI et J. NAVARRO - 7I-78) témoignent de la malabsorption. Mais cette carence en folate induit rarement une macrocytose périphérique. La mégaloblastose médullaire est moins rare :

Sur I9 enfants coeliaques, DORMANDY et Coll. (32 - I963) ne trouvent aucune anémie mégaloblastique sévère bien que 8 aient des éléments mégaloblastiques dans la moelle et que tous aient un taux bas d'activité folique sérique.

Le plus souvent l'anémie des coeliaques est de type hypochrome et hyposidérémique. L'hyposidérémie est en effet fréquente au cours des intolérances au gluten (I04, 45).

Chez notre malade n° I (C... Dominique) il existait une discordance entre une séméiologie d'anémie ferriprive majeure et des manifestations de malabsorption dissociées et relativement mineures. En dehors de deux périodes de diarrhée, les selles étaient normales. Sur le plan biologique la stéatorrhée dosée I2 fois a dépassé à peine 3 g une seule fois. Le

test au xylase était dans les limites de la normale. Seule la courbe de charge en acide folique et la courbe d'hyperglycémie provoquée étaient aplaties. Sur le plan nutritionnel, en contraste avec l'anémie la protidémie était normale (76 g/l). Histologiquement la muqueuse du grêle était en atrophie subtotale.

Or on sait qu'une carence martiale peut à elle seule induire un déficit de l'absorption et même des anomalies histologiques de la muqueuse intestinale : dans une étude menée chez I4 nourrissons et enfants atteints d'anémie ferriprive, NAIMAN et Coll. (70) ont trouvé six fois une diminution nette de l'absorption du xylose, 4 fois une stéatorrhée franchement pathologique, 5 fois sur I4 un taux de carotène sérique bas et enfin une courbe d'hypervitaminémie. A plate IO fois sur I4. Ces perturbations des épreuves d'absorption se sont corrigées après traitement martial. Fait capital la biopsie duodénale a révélé 7 fois sur II cas un raccourcissement et un élargissement des villosités associées à une augmentation de l'infiltration cellulaire du chorion. La thérapeutique par le fer a amené une nette amélioration de l'aspect histologique chez les quatre malades où celui-ci a pu être vérifié. On conçoit les erreurs possibles avec une malabsorption.

Une telle étude explique les difficultés diagnostiques chez notre malade n° I . En définitive seule l'épreuve thérapeutique comportant dans un premier temps des injections répétées de fer avec un régime normal contenant du gluten a permis de conclure. Sur le plan clinique l'effet a été spectaculaire sur l'appétit, le comportement de l'enfant et la prise pondérale de I,500 kg en 3 mois. Mais l'abdomen est resté distendu et surtout l'atrophie villositaire subtotale de la muqueuse intestinale constatée au début du traitement a persisté identique après 4 mois. Une telle constatation a permis de conclure à l'intolérance au gluten d'autant que les anomalies histologiques décrites par NAIMAN dans les carences en fer sont moins sévères.

Après 8 mois de régime sans gluten l'enfant a pris 3 kg et a grandi de 7 cm. L'anémie s'est réparée totalement sans autre traitement. Un nouveau contrôle biopsique a montre une nette amélioration. L'atrophie villositaire n'était que partielle. Après un an et demi de régime l'état clinique est resté parfait.

Dans l'observation n° 2 (J... Jean Marc) l'existence d'une polypnée, d'un souffle systolique et d'un gros coeur à la radio associé à l'hypotrophie considérable ont fait porter cliniquement le diagnostic de cardiopathie congénitale. Mais la découverte d'une anémie a permis de reconsidérer le problème. Le bilan systématique de ce nanisme a conduit à la découverte de l'intolérance au gluten. Et de fait toutes les anomalies en particulier le souffle systolique ont disparu après correction totale de l'anémie en 6 mois sous régime d'exclusion.

L'étiologie de la carence martiale reste encore discutée. Des études avec du fer radioactif menées par BADENOCH et CALLENDER (9) ont montré qu'il existait une malabsorption du fer dans la maladie coeliaque. Cette malabsorption est corrigée par le régime sans gluten. Cependant WEBB et TAYLOR (110) n'ont trouvé un déficit de l'absorption du fer que chez un enfant sur 9. Le déficit de l'absorption n'explique donc pas entièrement l'hyposidérémie. Il a été incriminé également une perte exagérée par desquamation cellulaire. Enfin on peut se demander si l'inflammation du chorion ne peut dériver une partie du fer fixé dans la muqueuse aux dépens de son transport normal par l'apoferritine.

L'intolérance au gluten peut également se présenter sous le masque de manifestations psychiques.

Si l'existence de formes purement psychiques avec troubles caractériels (DAYNES - 29) est d'individualité discutable en l'absence de critères biologiques de malabsorption, par contre on sait que la maladie coeliaque s'accompagne dans la majorité des cas de modifications de l'humeur. La tristesse et l'irritabilité sont des éléments très fréquents sur lesquels ont insisté de nombreux auteurs(WEIGERS et VAN DE KAMER (113), SHELDON (91), FRAZER(36).

L'anorexie est également un trait caractéristique de la maladie. Elle est notée 20 fois sur 35 dans les observations du service du Pr R. LAPLANE.

Cette anorexie peut être au premier plan : la consultation pour anorexie dite psychogène est extrêmement fréquente surtout chez le nourrisson.

Dans l'observation n° 4 (P... Caroline) l'anorexie a été en même temps que l'hypotrophie le motif de la consultation. Cette anorexie est apparue à l'âge de 7 mois donc 4 mois après l'introduction des farines comme premier signe de la maladie alors qu'aucun trouble digestif n'avait inquiété les parents. Dès son apparition la courbe pondérale devient stationnaire mais aucune diarrhée n'est notée. Bien au contraire l'enfant émet une selle constipée par jour et son abdomen est ballonné.

L'anorexie a également été le motif de la consultation une fois sur les 20 malades réunis par LAMY et Coll. (58).

Cette anorexie entraîne une diminution mécanique du volume des selles et un amoindrissement de la diarrhée (C. POLONOVSKI - 79) qui rend la symptomatologie plus trompeuse. Une anorexie psychogène véritable peut d'ailleurs se surajouter (FERRERA - 34).

D'autres signes secondaires peuvent également se trouver au premier plan du tableau clinique :

On ne fera que citer les formes tétaniques par hypocalcémie, les formes avec symptomatologie douloureuse par déminéralisation osseuse liée à la malabsorption phosphocalcique, les formes paralytiques enfin par déplétion potassique (MUSSELMAN - 69).

Ailleurs un élément de la séméiologie est à l'opposé de ce qu'on attendait. Ainsi la diarrhée qui fait partie de la triade classique de la maladie peut être remplacée par une constipation.

Chez notre malade P... Valérie (observation n° 5) l'interrogatoire des parents fait mention d'une diarrhée quelques jours seulement avant le transfert dans le service du Pr. LAPLANE. A ce moment il existait une diarrhée aiguë liquide qui pouvait parfaitement être expliquée par l'infection entérale à salmonelle. Cette diarrhée a fait place à une constipation opiniâtre avec palpation de fécalomes, nécessitant plusieurs lavements évacuateurs. Le lavement baryté montrait une dilatation colique et un rétrécissement avec accrochage de la baryte, aspect tout-à-fait compatible avec une maladie de Hirsohprung. L'hypotrophie et la tristesse de cette malade ont attiré l'attention et fait rechercher un syndrome de malabsorption. Les études coprologiques ont été retardées par cette constipation à tel point qu'on a pu craindre un moment l'association d'un mégacolon congénital à l'intolérance au gluten. La totale mais très lente régression des troubles en 2 mois a permis de conclure à des manifestations purement fonctionnelles.

Le cas de la petite Caroline P... (observation n° 4) est encore plus atypique.

A partir du 6è mois surviennent des vomissements intermittents. Une anorexie, un ballonnement abdominal et une constipation. A l'examen de cette enfant un peu pâle mais gaie le diagnostic de mégacolon congénital est

cliniquement évoqué en palpant de volumineux fécalomes : les premiers examens complémentaires ne plaident pas pour une malabsorption.

Il n'existe en dehors d'une discrète hypochromie aucun signe de carence.

Le premier dosage de graisses dans les selles revient normal et il a fallu répéter les dosages pour mettre en évidence une stéatorrhée.

Enfin le test au xylose ainsi que l'épreuve de charge en glucose sont normaux.

Le lavement baryté vient plaider pourtant contre le diagnostic de maladie de Hirschprung car le colon est volumineux et dilaté mais sans rétrécissement rectosigmoïdien.

En définitive la cassure secondaire de la courbe pondérale, l'hypotrophie notable et un aspect de grêle fonctionnel à la radio orientent vers une intolérance au gluten.

Pourtant, durant la période d'observation, sous régime hypercalorique et hyperprotidique, contenant du gluten la courbe de poids est ascendante. Mais les dosages répétés des graisses dans les selles ont permis la découverte d'une stéatorrhée notable à certains examens, dépassant 5 g/24 h 3 fois sur 7. Enfin sur le fragment biopsique du grêle la muqueuse est en atrophie villositaire totale.

Par esprit de contrôle, pour éviter que l'on invoque ultérieurement une intolérance transitoire au gluten, l'enfant est soumise pendant 3 semaines supplémentaires à un régime riche en gliadine :

La courbe pondérale continue d'être ascendante. Aucune diarrhée n'apparaît. Le poids augmente encore de 850 g. Mais la stéatorrhée persiste et la muqueuse intestinale demeure atrophique.

Dès lors un régime sans gluten est institué. Après deux mois de ce régime la stéatorrhée a disparu et l'atrophie villositaire n'est plus que partielle.

Une contre-épreuve sous forme d'un régime normal est alors mise en oeuvre. Elle est encore parfaitement supportée. En 3 mois l'enfant grossit d'un kilo. Son appétit reste normal. Ses selles sont constipées. Son caractère ne se modifie pas. La stéatorrhée est contrôlée sur une période de II jours : deux taux seulement sont pathologiques 3,5 g et 7 g/24 h. Pourtant un nouveau contrôle biopsique montre que l'atrophie villositaire est de nouveau subtotale. Tout se passe donc cliniquement comme si l'intolérance au gluten avait été transitoire alors que le contrôle histologique prouve le contraire.

Un nouveau régime sans gluten est donc institué :

Cinq mois plus tard la muqueuse est en voie de régénération et un an plus tard l'atrophie villositaire a pratiquement disparu.

La constipation au cours de périodes plus ou moins longues de la maladie alternant avec la diarrhée est en fait connu (WEIJERS et VAN DE KAMER - II3 (I957)). Beaucoup plus rares sont les observations qui font état d'une constipation prédominante. Tel était le cas pour l'un des malades de LAMY et Coll.

Cette constipation risque alors d'égarer et de faire évoquer un mégacolon congénital d'autant que des périodes de diarrhée alternant avec la constipation ne sont pas rares dans la maladie de Hirschprung (35°/° des cas pour SHIM - 92).

Enfin l'intolérance au gluten peut donner lieu à des manifestations particulièrement précoces et qui risquent d'être trompeuses.

Dans l'observation n° 6 (B... Fabienne) les vomissements sont présents dès la naissance sans altérer cependant la courbe pondérale.

A 3 mois soit un mois après l'introduction des farines une diarrhée d'allure aiguë nécessite l'entrée à l'hôpital de Montreuil. Une otite paraît expliquer les troubles digestifs qui rétrocèdent après la guérison de celle-ci. Il n'existait aucun signe de carence : pas de rachitisme, pas d'hypoprotidémie mais seulement une discrète hypochromie. Par ailleurs l'enfant est normalement gaie et souriante. Pourtant la cassure de la courbe pondérale, l'hypotrophie et un certain degré de ballonnement abdominal attirent l'attention du Dr JOANNIDES et font demander un dosage de graisses dans les selles.

Sur le plan biologique il existe une stéatorrhée, une diminution de l'élimination du xylose et sur le plan histologique la muqueuse du grêle est atrophique.

Néanmoins pendant la période d'observation dans le service du Pr R. LAPLANE les selles demeurent normales et la courbe de poids est ascendante.

Deux mois plus tard malgré une prise de poids notable et la discrétion des troubles digestifs l'abdomen reste ballonné, les données histologiques demeurent inchangées.

L'enfant est alors mise à un régime sans gluten. On assiste à une accélération de la croissance, une disparition de la stéatorrhée, une normalisation du test au xylose et une réparation de la muqueuse intestinale.

Le cas du petit D... Bertrand est encore plus frappant. La courbe pondérale s'est infléchie progressivement dès la fin du premier mois et a deux mois et demi, au moment de l'introduction des farines, l'enfant avait pris à peine plus d'un kilo. Pourtant les biberons étaient pris en totalité et l'enfant n'avait ni diarrhée, ni vomissements. Quinze jours après l'introduction des farines un bref épisode diarrhéique a été spontanément résolutif. A 4 mois et demi les parents s'inquiètent de l'hypotrophie de plus en plus marquée et de poussées fébriles. L'attention est donc attirée vers une infection urinaire. Cependant si l'urographie pouvait plaider pour ce diagnostic en objectivant une discrète dilatation pyélocalicielle, les examens d'urines répétés demeurèrent normaux.

En définitive l'étude de l'absorption intestinale demandée en raison de l'hypotrophie notable (poids - 3 déviations standards, talle - 2 déviations standards) au même titre que les investigations urinaires a permis de redresser le diagnostic.

On sait que le début du syndrome coeliaque se situe à un âge variable et le diagnostic est peut-être porté plus précocément à l'heure actuelle. Les premiers troubles surviennent classiquement à la fin de la première année ou dans le cours de la deuxième année (WEIJERS et VAN DE KAMER - II3) souvent en fait dans le second semestre (JEUNE - 49 - LAMY - 58). Mais tous les auteurs s'accordent à reconnaître l'existence de formes à début précoce du premier semestre de la vie, dont la fréquence est diversement appréciée :

Les premiers signes apparaissent dans plus de la moitié des cas (32/58) avant 6 mois pour ANDERSEN et DI SAN'T AGNESE (2). Pour LAMY (58) par contre le début se situe 6 fois sur 20 dans le premier semestre et même 9 fois seulement sur I76 cas pour J.A. BLACK (I6), dans la même période.

Parfois ces formes à début précoce revêtent le masque d'une gastro-entérite aiguë avec deshydratation.

R. BERNARD a bien insisté sur ces formes.

Parmi IO observation publiées en I963 (I2, I3) d'intolérance à la gliadine, ayant débuté chez des nourrissons de moins de 6 mois, 3 sont entrées dans la maladie par une diarrhée aiguë avec deshydratation.

Plus récemment (I968 - I4) sur 5I observations personnelles cet auteur note dans 6 cas l'apparition des premiers symptômes au cours des 3 premiers mois à l'occasion d'épisodes digestifs aigus banaux mais récidivants.

Ailleurs le début est certes précoce mais plus progressif. Au cours du 2è ou 3è mois de la vie apparaissent des vomissements qui sont un des signes les plus constants à tel point qu'un des malades de R. BERNARD (I3) a été opéré pour une sténose du pylore. Une diarrhée banale, une anorexie, une stagnation pondérale sont également fréquents. L'intervalle libre est naturellement très réduit voire inexistant.

La cause de la précocité des troubles n'est pas toujours claire :

Parfois on peur incriminer l'administration d'un lait contenant de la farine. Une observation récente du service du Pr. LAPLANE en constitue un exemple frappant :

La petite C... Linda a reçu dès la naissance un lait contenant du gluten. Dès la fin du premier mois apparait une diarrhée sans vomissements et la courbe du poids devient stagnante. Entre 2 et 4 mois l'enfant ne prend que 200 g. A 4 mois $\frac{1}{2}$ il existe une stéatorrhée manifeste, les épreuves d'absorption sont perturbées de façon globale et la muqueuse du grêle est atrophique.

Mais ailleurs les troubles digestifs débutent avant même l'introduction du gluten. Certes une infection aiguë a pu entraîner quelques troubles digestifs avant l'introduction de l'élément nocif dans l'alimentation (LAMY et Coll. - 58). Mais parfois en dehors de toute infection un ou plusieurs symptômes ont débuté avant même que le régime ne contienne de la gliadine : vomissements dans l'observation n° 6, infléchissement de la courbe pondérale dans l'observation n° 7.

Ces manifestations amènent à discuter du rôle possible d'une intolérance au lait associée.

Aucun argument ne plaide en faveur du lactose. Certes cette intolérance est connue au cours des syndromes coeliaques mais elle apparaît de façon secondaire et doit être recherchée lorsque la diarrhée ne cède pas au régime sans gluten (ARTHUR - 7). Elle s'explique par une baisse notable des activités disaccharidosiques de la muqueuse poruvée par de nombreux auteurs (6,52,60,6I). Mais en fait si les activités disaccharidosiques sont pratiquement constamment diminuées, l'intolérance clinique prouvée sur la présence de lactose dans les selles est fort rare (ANDERSON et Coll. - 5) Or dans nos observations la diarrhée n'était pas le premier signe dela maladie et la recherche de sucre dans les selles est restée négative.

L'intolérance aux protéines du lait de vache associée à l'intolérance au gluten parait plus vraisemblable. Tantôt secondaire comme dans une observation récente de JOS REY et FREZAL (55), tantôt primitive elle apparaît dès les premières semaines de la vie tandis que l'intolérance au gluten survient au cours de l'évolution. Tel est le cas chez 4 malades publiés par FALLSTROM et Coll. (33) où l'intolérance au gluten a suivi une intolérance au lait de vache alors même que cette dernière avait disparu. Par ailleurs chez I2 malades intolérants au lait de vache, VISAKORPI (I04) trouve 8 fois une intolérance associée au gluten manifeste et aiguë sur le plan clinique. Cet élément sera ultérieurement bien supporté chez 4 d'entre eux. Malheureusement les critères d'intolérance puis de bonne tolérance au gluten n'ont pas fait l'objet d'une étude histologique.

Chez notre malade B... Fabienne (observation n° 6) les vomissements ont précédé l'introduction du gluten et l'on sait que les vomissements sont souvent au premier plan des intolérances au lait de vache. Chez Bertrand D... (observation n° 7) le tassement de la courbe pondérale a précédé l'introduction du gluten à un moment où l'enfant ne recevait qu'un allaitement artificiel.

Mais en vérité cette explication demeure hypothétique car aucun argument ne permet d'incriminer avec certitude une intolérance au lait de vache ni le tableau clinique où manque l'aspect aigu souvent rencontré dans cette

intolérance ni la découverte éventuelle d'anticorps antibêtalactoglobuline qui est constatée à un taux significatif de façon plus fréquente chez les enfants coeliaques que chez les sujets normaux (83, I00, I0I) même en l'absence de signes cliniques d'intolérance à cette protéine du lait de vache.

Enfin la suppression du gluten chez ces deux malades a suffi à entraîner la guérison sans qu'il soit nécessaire de supprimer le lait de l'alimentation.

Ces faits montrent qu'il est difficile de trouver une explication claire à ces formes à début précoce et la précession des troubles digestifs à l'introduction des farines n'a peut-être pas une signification univoque.

En conclusion de cette étude clinique, l'intolérance au gluten peut dans un nombre non négligeable de cas (7 fois sur 35) donner lieu à des manifestations atypiques.

Tantôt un ou plusieurs éléments classiques de la symptomatologie coeliaque font défaut : diarrhée, vomissements, troubles nutritionnels patents ou sont à l'opposé de ce qu'on attendait, constipation par exemple.

Tantôt un des signes secondaires se situe au premier plan du tableau clinique : hypocalcémie, anémie...

Tantôt enfin tous les signes sont présents mais de façon fruste particulièrement dans les formes à début précoce ou bien leur début précède apparemment l'introduction des farines.

L'important est donc de penser à l'intolérance au gluten et de réunir un certain nombre de critères rappelés dans une revue récente du Pr. C. POLONOVSKI et Collaborateurs (79) :

Intervalle libre entre la naissance et le début des troubles digestifs.

Cassure secondaire de la courbe de poids qui se manifeste soit par une stagnation pondérale, soit et plus souvent par des oscillations de la courbe de poids. L'anorexie fait rarement défaut pendant cette période.

Troubles digestifs chroniques ou à répétition et nous avons vu que l'aspect des selles peut être extrêmement variable.

A l'examen de ces malades, le ballonnement abdominal apparaît extrêmement fréquent, présent 28 fois sur les 35 observations du service du Pr R. LAPLANE, à condition que l'apport alimentaire soit suffisant et contienne

du gluten. La pâleur et l'hypocarotinémie sont des signes importants également. La constatation d'un teint carotinémique au cours d'une diarrhée chronique excluant la malabsorption lipidique (Pr C. POLONOVSKI). Enfin l'apathie et la tristesse de ces enfants sont souvent notables.

CONSTATATIONS BIOLOGIQUES

Penser au syndrome coeliaque par intolérance au gluten ne suffit pas. Il faut étayer cette hypothèse sur la constatation biologique d'une malabsorption.

Sur ce plan les manifestations atypiques ne proviennent que de l'absence d'une ou plusieurs perturbations habituellement constatées dans l'intolérance au gluten ou du caractère mineur de certaines d'entre elles.

Le retentissement nutritionnel doit être précisé et la constatation d'une anémie, d'une hypoprotidémie, d'une hypocalcémie, de signes radiologiques d'ostéoporose constituent un argument indirect en faveur de la malabsorption.

L'anémie est considérée comme pratiquement constante (LAMY et Coll. 58) Dans nos observations elle fait défaut 4 fois sur 7. Mais il est à remarquer que l'un des malades (observation n° 5) avait très probablement reçu une transfusion, que dans un autre cas (observation n° 4) un traitement martiel avait été institué avant l'hospitalisation. Dans les deux derniers cas il s'agissait de formes à début précoce.

Une hypoprotidémie importante était présente dans l'observation n° 3 qui s'accompagnait d'oedèmes généralisés et d'ascite et dans l'observation n° 5 où les oedèmes étaient malléolaires. Enfin l'hypolipémie, les troubles de métabolisme phosphocalcique sont de constatation fréquente. L'hypocalcémie notamment est notable 4 fois sur 7.

D'autres données témoignent plus directement de la malabsorption :

L'augmentation du volume des selles précisée par la pesée quotidienne est d'autant plus remarquable que l'appétit est généralement très réduit mais peut manquer.

La constance de la stéatorrhée au cours des syndromes coeliaques a été discutée.

Dans notre observation n° 6 (B... Fabienne) la stéatorrhée était peu élevée entre 3 et 4 g par 24 heures.

Chez P... Caroline (observation n° 5) l'excrétion des lipides fécaux était tout à fait normale lors de certains dosages : I,7 g/24 h, 2,4 g/24 h mais la répétition des dosages a permis de mettre en évidence une stéatorrhée manifeste :

Trois fois supérieure à 5 g/24 h et 2 fois entre 4 et 5 g sur 7 dosages. Trois semaines plus tard une nouvelle série de dosage des graisses fécales sur une période de IO jours fournit :

- trois fois des résultats normaux inférieurs à 3 g/24 h
- une fois un taux limite entre 3 et 4 g/24 h
- six fois des taux supérieurs à 4 g/24 h.

Dans l'observation n° I (C... Dominique) l'élimination des graisses était notablement moins augmentée.

Sur une première période de 3 jours, le taux des lipides fécaux n'atteignait qu'une seule fois un taux limite entre 3 et 4 g/24 h.

I,9 g/24 h I,5 g/24 h 3,5 g/24 h

Puis une nouvelle étude sous apports fixes de 35 g de lipides par 24 heures, sur une période de 9 jours ne fournissait aucun taux supérieur à 3 g/24 h.

Cinq mois plus tard lors de la deuxième hospitalisation sous un apport fixe de 40 g de graisses par 24 heures on obtient pour la première fois un chiffre notablement élevé de II g/24 h (autres dosages 3 g et I g/24 h).

Dans les autres observations des taux d'excrétion lipidique nettement pathologiques ont été trouvés.

On peut donc se demander si la stéatorrhée est toujours présente dans les syndromes coeliaques.

Nous laisserons de côté les problèmes de méthode de dosage et l'étude du coefficient d'absorption qui serait hors de notre propos.

Pour certains auteurs la stéatorrhée est inconstante dans les syndromes coeliaques (ANDERSEN I947 (I),I953 (2), CAMERON et Coll. I962 (2I), HUBBLE I963 (47). GENT et CREAMER I968 (40) étudiant 56 coeliaques adultes avec une biopsie jéjunale typique constatent que 25°/° d'entre eux n'ont pas de stéatorrhée et Mc NICHOLL et Coll. (I968 - 67) sur 43 enfants atteints de syndrome coeliaque confirmé par biopsie, dont la stéatorrhée a été étudiée sur des périodes de IO jours, trouvent chez 23 une excrétion de lipides inférieure à 5 g/24 h) et même chez I4 une excrétion inférieure à 3,5 g/24h sous un apport de lipides suffisant.

Pour VISAKORPI (I05) - (I967) l'absence de stéatorrhée est plus rare. Sur 35 intolérances au gluten, cet auteur trouve 2 fois des résultats dans les limites de la normale (limite supérieure 4 g chez le nourrisson, 5 g chez l'adulte).

A l'inverse pour LAMY et Coll. (58)le taux des lipides excrété est toujours excessif dans la maladie coeliaque ainsi que pour SHMERLING et Coll. (95) - (I968) qui trouvent chez 59 enfants coeliaques dont le diagnostic a été confirmé par biopsie une stéatorrhée supérieure à 4 g/24 h chez 58 d'entre eux et chez le 59è un taux à 3,9 g. HAMILTON et Coll. (I969 - 45) expriment leurs résultats en pourcentage d'excrétion constatent dans la totalité de leurs 42 cas un pourcentage anormal supérieur à IO°/°.

Enfin sur 35 observations d'intolérance au gluten observées dans le service du Pr. R. LAPLANE la stéatorrhée était supérieure à 3 g par 24 h dans la totalité des cas sur un ou plusieurs dosages. En résumé, la stéatorrhée est un signe fréquent pour certains auteurs, constant pour d'autres.

Plusieurs explications ne s'excluent pas entre elles sont possibles pour expliquer la constatation dans certains cas d'une excrétion normale de lipides fécaux.

Tout d'abord le nombre de cas pathologiques varie à l'évidence avec les normes admises :

Taux normal inférieur à 3 g/24 h pour ANDERSEN (I953 - 2), LAMY et Coll. (I963 - 58) SHMERLING (95 - I968) 3,5/24 h pour Mc.NICHOLL (I963 - 67) 4 g/24 h pour VISAKORPI (I05 - I967) voire 4,5 g/24 h pour ANDERSON (I966 - 4). L'incidence varie également si les résultats sont exprimés en pourcentage.

La variabilité de la stéatorrhée quel que soit le mode d'expression est également un fait bien établi WEISERS et COLL. I96I (111 - C. POLONOVSKI I963 (26), I970 (79), LAMY et Coll. I963 (58), ANDERSON I966 (4).

l'apport en graisses joue un rôle important et il ne faut pas négliger le rôle de l'anorexie dans cet apport.

Enfin les différences tiennent également aux groupes d'âge explorés, aux méthodes de recueil et de dosage des selles (SHMERLING I968 - 95).

Quoiqu'il en soit nos observations illustrent la nécessité de répéter les dosages : pour ANDERSON (4) 3 jours suffisent si la stéatorrhée est importante et si une selle est émise par jour mais 5 voire 8 jours peuvent être nécessaires si la stéatorrhée est minime ou le malade constipé.

Parmi les épreuves fonctionnelles d'absorption le test au D-xylose a été systématiquement pratiqué une ou plusieurs fois. Les normes admises (d'après le Pr C. POLONOVSKI I962 - I963 - (77-26)) sont les suivantes :

" En 5 heures on peut considérer comme anormale toute excrétion urinaire de xylose inférieure à I5°/° de la dose administrée pour les enfants de un an à I8 mois et à I7°/° de la dose administrée pour les enfants âgés de plus de I8 mois. Avant l'âge de I an les résultats sont beaucoup plus dif-

ficiles à interpréter car certains sont très inférieurs à ces chiffres chez des nourrissons absolument normaux et ceci avec une fréquence d'autant plus grande que ceux-ci sont plus jeunes".

Parmi nos 7 observations on peut constater que le test au Dxylose a été perturbé à 2 reprises 4 fois sur 7(observations 3,5,6 et 7) mais dans 2 cas il s'agissait d'enfants de moins d'un an (observations n° 6 et 7).

Deux fois le test a été trouvé une fois perturbé inférieur à I5°/°, une fois supérieur à 20°/° d'élimination en 5 h (observations n° I et 2) Il est notable que dans l'observation n° I la stéatorrhée avait également fait défaut lors des premières investigations.

Enfin dans le cas de la petite Caroline P... (observation n° 4) le test a été trouvé normal et dans cette observation il avait fallu répéter les dosages de graisses fécales pour trouver des taux perturbés.

Ces données sont en accord avec l'ensemble des observations du service du Pr. R. LAPLANE dans lesquelles le test au xylose a été trouvé anormal 29 fois sur 33 cas où il a été pratiqué.

LAMY et Collaborateurs (58) sur 20 enfants atteints d'intolérance au gluten trouvent I9 fois une excrétion perturbée. HUBBLE (48) sur 7 malades non traités note 6 fois une excrétion inférieure à I5°/° et une fois entre I5 et 25°/°. HAMILTON et Collaborateurs (45) sur 30 tests en trouvent 20 perturbés inférieurs à I5°/° et I0 entre I5 et 25°/° de la dose.

Mais ces deux derniers auteurs utilisant la technique de CLARK (25) administrent une dose fixe de 5 g de xylose et considèrent comme anormales les éliminations inférieures à 25°/° quel que soit l'âge. Ces différences de protocole et de normes expliquent la grande fréquence des tests "limites".

La courbe d'hyperglycémie au glucose per os a été pratiquée chez 4 malades sur 7. Elle a été trouvée perturbée 3 fois sur 4 (flèche inférieure à 0,50 g à 30 mn ou à I heure de l'ingestion).

Dans l'observation n° I (C... Dominique), elle a été trouvée perturbée à 2 reprises. Chez le malade n° 3 (D... Jacques) le test d'hyperglycémie

a été pratiqué 3 fois et était anormal 2 fois. La courbe d'hyperglycémie était aplatie pour P... Caroline (obs n° 4) alors qu'elle était tout à fait normale pour B... Fabienne (obs n° 6).

La courbe d'hyperglycémie provoquée est donc, comme il est fréquent de le constater, perturbée dans la majorité des cas : 2I fois sur 34 pour ANDERSEN et DI SAN'T AGNESE (2), 38 fois sur 40 pour HAMILTON et Coll.(45) (flèche inférieure à 40 mg°/° pour ces deux auteurs. Chez les 20 malades de LAMY et Coll. (58) la flèche était inférieure à 40 mg°/° 4 fois et inférieure à 50 mg°/° 8 fois. Parmi les malades du service du pr. R. LAPLANE l'épreuve était perturbée I4 fois chez les I7 malades qui ont subi cet examen.

Le dosage du carotène et de la vitamine A a été pratiqué 5 fois sur 7.

Le chiffre de la carotinémie était nettement abaissé 2 fois sur 5 (obs n° 5 et 7). Par contre les trois autres fois (obs n° I, 2 et 4) le taux du carotène était supérieur à la normale (70γ°/°). Ces atypies n'existent pas dans les autres cas du service du Pr R. LAPLANE où l'hypocarotinémie concordait avec la stéatorrhée franche des autres syndromes coeliaques typiques, ni dans les cas d'ANDERSEN et DI SAN'T AGNESE (2) qui trouvent une carotinémie inférieure à 40 γ °/° 42 fois sur 44.

Le taux de la vitamine A dosé 5 fois sur 7 a été trouvé bas inférieur à 70 γ °/° 4 fois (9 fois sur I2 pour l'ensemble des observations du service).

Le test de charge en vitamine A montre une ascension insuffisante les deux fois où il a été effectué (obs n° 5 et 7). La perturbation de ce test a été notée I8 fois sur 2I pour D.H. ANDERSEN et DI SAN'T AGNESE (2).

Le test de charge en acide folique (d'après C. POLONOVSKI et J. NAVARRO I968 - 78) a été pratiqué 5 fois sur 7 après saturation préalable. La courbe d'hyperfolicémie était deux fois nettement aplatie (obs n° I et 2) et trois fois à la limite inférieure de la normale (obs n° 4,5, et 7). On sait qu'après saturation un résultat sur trois est situé dans la zone normale au cours de l'intolérance au gluten.

Au total, que conclure de cette étude biologique ? Chez tous nos malades existaient un ou plusieurs signes de malabsorption.

La stéatorrhée est apparue comme le plus constant mais chez l'un d'eux (obs n° I) il a fallu de nombreux dosages et une surcharge lipidique pour la mettre en évidence.

Parmi les épreuves d'absorption le test au xylose n'a pas été plus fidèle car il n'a été perturbé de façon constante que 5 fois sur 7.

Seule la pratique simultanée de tous les tests a montré malgré des dissociations, des anomalies dans ces 7 observations. Même ce fait n'a pas été absolument constant dans les quatre dernières observations.

CONSTATATIONS ANATOMIQUES

En définitive, quels que soient le tableau clinique et le syndrome biologique, l'étude histologique de la muqueuse du grêle constitue la pierre de touche du diagnostic.

Cette exploration est particulièrement utile dans les manifestations atypiques. En effet des lésions histologiques sévères ont été trouvées constamment au cours des intolérances au gluten au point que JOS et Coll. (54) rejettent systématiquement le diagnostic en leur absence. Dans les cas du service du Pr R. LAPLANE il n'existe pas non plus d'intolérance au gluten à muqueuse duodénojéjunale normale.

Dans nos 7 observations, la biopsie du grêle a été faite une ou plusieurs fois. Chez les 7 malades ont été constatés les aspects anatomiques et histologiques habituels au cours des intolérances au gluten : 4 fois une atrophie villositaire subtotale, 2 fois une atrophie totale et une fois une atrophie totale en certains points, partielle en d'autres.

La biopsie du grêle d'abord pratiquée chez l'adulte (M. ROYER, I955 - 84) puis chez m'enfant (SAKULA et SHINER I957 - 89) a permis la description de lésions histologiques identiques dans les stéatorrhées idiopathiques de l'adulte (BUTTERWORTH - I958 - 20; SHINER - I960 - 93) et dans le syndrome coeliaque par intolérance au gluten de l'enfant (ROBIN - 88, ANDERSON, I960 - 3, CAMERON - 2I; JOS - I962 - 50).

Rappelons brièvement les lésions constatées.

Examinée à la loupe binoculaire la muqueuse est plate.

L'examen histologique confirme :

- L'abrasion villositaire : les villosités sont ou totalement absentes (atrophie totale) ou rudimentaires (atrophie subtotale).

- L'épithélium de surface est aplati; irrégulier avec une bordure en brosse mal individualisée et des noyaux irrégulièrement disposés.

- Enfin le chorion est le siège d'un infiltrat lymphoplasmocytaire.

Des lésions de ce type ont été constatées dans nos 7 observations ainsi que de façon constante dans la totalité des 29 observations d'intolérance au gluten les plus récentes du service du Pr R. LAPLANE.

Pratiquement sans danger à condition que les précautions indispensables soient respectées (4, 35, 54, 97) la biopsie intestinale permet de fournir un critère indispensable au diagnostic.

Certes les lésions d'atrophie villositaire ne sont pas pathognomoniques.

Les mêmes constatations histologiques ont été faites dans les grandes malnutritions (STANFIELD - 99; BURMAN - I9) ou certaines parasitoses (Lamblias) (CAMERON et Coll. - 2I), les déficits en immunoglobines (PELKONEN - 75).

L'intolérance aux protéines du lait de vache (KUITINEN - 57) les carences ferriques (NAIMANN - 70) ne provoquent, semble-t-il, que des atrophies partielles.

En fait dans toutes ces circonstances et contrairement à l'intolérance au gluten, les anomalies histologiques ne sont pas constantes et sont d'intensité variable (JOS, REY et Coll.54). Sous nos climats la constatation d'une muqueuse plate est liée dans la presque totalité des cas à une intolérence au gluten. Le critère évolutif viendra confirmer le diagnostic.

C'est dire l'intérêt de la biopsie intestinale dans les formes à prédominance monosymptomatique, les formes dissociées ou mineures où , encore moins que dans les formes typiques, on ne peut se fier à la seule épreuve thérapeutique. Effectivement un enfant coeliaque peut prendre du poids au début d'un régime hyperprotidique et hypercalorique mais contenant du gluten. Tel est le cas dans plusieurs de nos observations :

Dans l'observation n° 5 (P... Valérie) non seulement la courbe pondérale est nettement ascendante pendant quelques jours mais la protidémie revient à la normale.

Chez notre malade P... Caroline (observation n° 4) la prise de poids sous régime normal a été de I 650 g en 7 semaines et pour B... Fabienne (observation n° 6) de 700 g en 3 semaines.

De même l'institution d'un traitement martial dans une forme avec grande hypochromie peut entraîner une amélioration spectaculaire de l'appétit, de l'état général. Il en a été ainsi pour C... Dominique (observation n° I).

Mais dans de tels cas un nouveau contrôle biopsique montre que l'étiologie villositaire demeure totale comme dans l'observation n° I où 3 mois après la première biopsie malgré l'appétit excellent, les selles normales, l'aspect histologique ne s'est pas modifié.

A l'inverse on peut se trouver en présence d'un syndrome de malabsorption atypique avec une muqueuse intestinale normale ou en atrophie partielle, entéropathies post-infectieuses ou entéropathies allergiques par exemple, ou encore devant d'autres types de lésions histologiques (Lymphangiectasies, absence congénitale de β lipoprotéines par exemple).

En conclusion, la biopsie constitue avec le critère évolutif un élément majeur du diagnostic d'intolérance au gluten.

ASPECTS EVOLUTIFS

L'amélioration provoquée par le régime sans gluten constitue le dernier critère indispensable au diagnostic.

La spectaculaire mais lente transformation de l'état général, la disparition des troubles biologiques, la réparation de la muqueuse intestinale enfin la rechute après réintroduction éventuelle du gluten sont en effet absolument caractéristiques.

Dans nos 7 observations la guérison a été obtenue dans des délais variables après suppression des éléments nocifs de l'alimentation.

L'amélioration clinique a été notable dans un délai variant de I5 jours à 3 semaines notamment l'effet sur la courbe pondérale mais la disparition totale des troubles digestifs n'a eu lieu souvent qu'après 2 mois de régime :

Les troubles du transit (selles molles ou au contraire constipées) ont cédé dans ces délais dans les observations n° 3, 5 et 7.

Les troubles biologiques se sont atténués et corrigés plus lentement.

Ainsi l'anémie a souvent été longue à se réparer :

Il a fallu attendre le 6è mois de régime pour constater un taux d'hémoglobine normal chez J... Jean Marc (obs n° 2) et B... Fabienne (observation n° 6). Le fer sérique est revenu à la normale également dans ce délai chez D... Jacques (obs n° 3) mais il était encore à 60 γ °/° au 8è mois chez C... Dominique (obs n° I).

Le taux de la stéatorrhée et les épreuves d'absorption sont souvent longs également à se corriger.

Dans l'observation n° 7 (D... Bertrand) il persistait une stéatorrhée après I mois de régime (4,7 g/24 h) et même après 40 jours chez P... Valérie (obs n° 5).

L'élimination des graisses dans les selles a été trouvée normale au 2è mois de régime chez P... Caroline (obs n° 4) au 6è mois chez B... Fabienne (obs n° 6).

La normalisation du test au xylose s'est faite également dans des délais très variables. S'il était normal dans l'observation n° 4 (P... Caroline) après 2 mois de régime, il demeurait par contre perturbé au 8è mois chez C... Dominique (observation n° I) ainsi que la courbe d'hyperglycémie provoquée.

Ces données biologiques sont de constatation habituelle (LAMY et Coll.58).

Sur le plan histologique l'amélioration est encore plus lente. Chaque fois que possible des biopsies répétées ont été faites afin de surveiller la réparation de la muqueuse intestinale : l'amélioration n'est souvent notable qu'au 6è mois de régime.

En effet, si dans l'observation n° 4 (P... Caroline) on constatait dès le 2è mois une nette amélioration de l'aspect de la muqueuse qui était en atrophie partielle, par contre chez J... Jean Marc (obs n° 2) au 3è mois, l'atrophie était encore subtotale. Mais entre le 6è et le 8è mois la biopsie a permis de voir une muqueuse en atrophie partielle chez B... Fabienne, D... Bertrand, C... Dominique et J... Jean-Marc (obs n° I,2,6 et 7). Enfin dans l'observation n°?4 : P... Caroline, la muqueuse était entièrement réparée après un an de régime.

La lente réparation de la muqueuse intestinale sous régime d'exclusion est un fait bien connu :

Si les anomalies de l'épithélium de surface se corrigent en quelques semaines (YARDLEY - II4) la repousse du relief villositaire commence rarement avant 2 mois de régime et la restauration totale n'est obtenue qu'après I an ou 2 si le régime a été strictement suivi (JOS et Coll. - 54).

En conclusion la constatation d'une réparation histologique de la muqueuse sous régime sans gluten permet d'affirmer le diagnostic et d'éliminer une amélioration non spécifique qui peut être due à une augmentation de l'apport calorique, à une diminution des amidons dans le régime. Enfin pour certains (GRUTTNER - 44) même l'amélioration clinique obtenue par la suppression du gluten dans les syndromes de malabsorption avec stéatorrhée modérée ne serait pas spécifique.

Une contre-épreuve sous forme d'un régime riche en gluten a été faite dans les observations n° 2,3 et 4 (J... Jean-Marc, D... Jacques, et P... Caroline).

La réintroduction du gluten a été bien tolérée cliniquement chez notre malade n° 4 (P... Caroline). Un régime normal a été réintroduit au 2è mois. La courbe pondérale est restée ascendante, le caractère et l'aspect des selles ne se sont pas modifiés. Mais en I5 jours la stéatorrhée a récidivé (4,8 g et 7 g sur II dosages) et une atrophie villositaire subtotale a été de nouveau constatée.

Pour J... Jean Marc (obs n° 2) la réintroduction du gluten a été faite après 6 mois de régime. La seule modification clinique constatée au I5è jour a été une chute de poids de 400 g. Mais là encore l'aggravation histologique a été certaine puisque la muqueuse était par endroits en atrophie subtotale.

Chez D... Jacques, la rechute a été plus nette. Réintroduit après 2 mois de régime, le gluten a provoqué à la 3è semaine la reprise de la diarrhée et une altération de la courbe pondérale. Parallèlement la protidémie dans cette forme initialement oedémateuse est tombée à 48 g/l.

Une 2è contre-épreuve (abandon de régime) a déterminé au 4è mois une diarrhée aiguë, une baisse des protides à 59 g/l, une réapparition de la stéatorrhée (de 7 à I0 g) et de l'entéropathie exsudative puisque l'élimination de radio-activité dans les selles de 4 jours a été de I2°/°.

Ces constatations sont habituelles :

l'évolution clinique et biologique après réintroduction du gluten est très variable(LAMY et Coll. 58). Parfois la rechute est brutale (VISAKORPI I04). Souvent les premiers troubles n'apparaissent qu'avec un décalage de plusieurs semaines après la reprise du gluten. L'état général s'altère, la courbe de poids s'infléchit, les selles se modifient. Parallèlement la stéatorrhée réapparait ainsi que les troubles des épreuves d'absorption.

Chez d'autres enfants, la reprise d'un régime normal n'entraîne aucun trouble clinique. Les épreuves d'absorption demeurent normales mais on retrouve une stéatorrhée.

Parfois enfin toutes les explorations biologiques restent négatives (SHMERLING - 94).

L'évolution histologique est toute différente. La réapparition des altérations muqueuses est rapide.

L'effet toxique direct du gluten sur la muqueuse intestinale a été démontré (RUBIN - 87) et la réapparition des lésions initiales est constante quelle que soit la durée du régime d'exclusion (Mc NEISH,I968 - 64; JOS, I969 5I-53; SHMERLING , I969, 94).

Ces constatations amènent à poser le problème du pronostic lointain de la maladie coeliaque et de la durée du régime.

Certes dans bien des cas un régime normal peut être repris sans inconvénient après un temps de durée très variable, parfois de plusieurs années sans qu'aucune complication ne survienne. Il y a donc là toutes les apparences de la guérison (DI SAN'T AGNESE - I953 - 3I; SHELDON, I959 - 9I, BERNARD, I969 - I4).

Ailleurs, sous régime normal, certaines anomalies subsistent, selles molles, poussées de diarrhée, ralentissement de la croissance en taille (SHELDON, 9I).

Le pronostic à long terme est beaucoup plus difficile à déterminer car rares et délicates sont les études prospectives.

Il est établi que près d'un tiers des malades adultes atteints de stéa - torrhée idiopathique ont une histoire de syndrome coeliaque datant de l'enfance (BADENOCK, 8; SLEISENGER, 98).

BUCHAN et Coll. (I8) étudiant 4I malades enfants et adultes atteints de syndrome coeliaque notent que les symptômes étaient présents depuis une durée variant de 3 mois à 50 ans avec une moyenne de II ans. Or les symptômes et surtout les lésions histologiques sont superposables chez l'enfant et chez l'adulte.

Des complications peuvent émailler l'évolution liées aux troubles de l'absorption : anémie, ostéomalacie, tétanie, névrite, glossite. L'insuffisance staturale peut-être la rançon d'une intolérance au gluten datant de l'enfance.

MORTIMER et Coll. (I968 - 68) étudiant le cas de IO adultes chez qui le diagnostic de syndrome coeliaque avait été fait dans l'enfance trouvent chez 9 d'entre eux une muqueuse intestinale plate. Parmi eux, deux n'avaient aucun trouble mais les autres se plaignaient de façon intermittente soit de douleurs abdominales, soit d'épisodes de diarrhée, soit de crises de tétanie. Tous avaient une taille et un poids inférieurs à la normale. Chez trois d'entre eux le taux d'hémoglobine était inférieur à IO g.

Enfin le risque de cancérisation ne doit pas être négligé semble-t-il. La survenue de réticulopathie maligne ou d'adénocarcinome du tube digestif a été signalée chez des adultes atteints de syndrome coeliaque.

HARRIS (I967 - 46) sur 202 malades adultes atteints de syndrome coeliaque note 77 décès dont le tiers est lié à une affection maligne. Sur 3I cancers, 27 sont des lymphomes ou des carcinomes du tractus gastro-intestinal mais ne siégeant pas sur le jéjunum. Il semble statistiquement, sans preuves formelles il est vrai, qu'un régime sans gluten, diminue l'incidence des complications malignes.

La conclusion logique de ces faits serait l'institution d'un régime sans gluten indéfini : En vérité connaissant les difficultés pratiques et les servitudes d'un tel régime durant la seconde enfance, il paraît bien difficile et illusoire de vouloir l'imposer.

Force est donc de se contenter de poursuivre ce régime sur une période de quelques années. Aucun critère ne peut être établi pour décider à quel moment on peut revenir à un régime normal (HUBBLE - 47). Mais les complications éventuelles de la maladie coeliaque plaident par une surveillance attentive, régulière et prolongée.

Ce dernier groupe de quatre observations concerne des malades en cours d'investigation. La complexité des problèmes est telle qu'elle nécessite une longue surveillance sous des régimes contrôlés excluant un à un les éléments qui peuvent être nocifs puis les réintroduisant dans l'alimentation de la même manière, le régime étant par ailleurs soit normalement équilibré, soit hypercalorique et hyperprotidique.

Seule une telle méthode permet de comprendre les troubles digestifs chroniques que présentent ces malades bien que l'interprétation soit loin d'être toujours aisée ni la conclusion définitive.

OBSERVATION N° 8

L'enfant Z... Sid Ahmed est adressé dans le service du Pr R. LAPLANE à l âge de 3 ans ½ venant directement d'algérie.

Les motifs de l'hospitalisation ont été une hypotrophie, une anémie grave et un syndrome digestif fait de constipation et de diarrhée avec selles volumineuses. Ce tableau a suggéré au médecin qui l'adresse dans le service le diagnostic de syndrome coeliaque.

Une enquête sociale menée à Oran a permis d'obtenir de façon indirecte le peu de renseignements qui suit :

Hormis une bronchite et une rougeole, on note dans ses antécédents l'existence d'une diarrhée très fréquente ayant entraîné deux deshydratations assez graves.

L'alimentation de Sid Ahmed consistait uniquement en lait, pain, pommes de terre, un peu de jus de viande et de fruits, parfois bananes et dattes. Dès que la famille, de condition modeste semble-t-il, l'obligeait à prendre un autre aliment l'enfant vomissait.

A l'entrée dans le service on est frappé par une hypotrophie considérable jusqu'à 3 ans ½; le poids est de 7,500 kg et la taille de 80 cm, très nettement inférieurs l'un et l'autre à moins trois déviations standards.

Les masses musculaires sont très réduites et le pannicule adipeux inexistant. La pâleur est notable mais il n'y a pas de modifications des téguments et phanères et pas d'oedème. On ne note pas d'anomalie des dents. Il existe une glossite exfoliatrice. Sur le plan digestif, les selles sont molles et glaireuses mais de volume peu important, de pH 5, ne contenant ni sang ni sucre. L'abdomen est discrètement météorisé, le toucher rectal normal. Sous cette paroi amincie on ne perçoit ni gros foie, ni grosse rate. L'examen cardiaque révèle l'existence d'un souffle systolique d'allure fonction-

nelle. L'examen neurologique est normal hormis une discrète hypotonie. Enfin sur le plan psychomoteur l'enfant marche, ne parait pas triste. Il est difficile de juger de son langage car il ne parle qu'arabe.

Des examens complémentaires sont mis en oeuvre.

La numération révèle l'existence d'une anémie à 2 450 000 avec une hémoglobine à 6,20 g. La formule blanche est normale. Le fer sérique est à 60 γ °/°. La résistance globulaire et l'électrophorèse de l'hémoglobine sont normales. Dans la moelle la lignée érythroblastique est à tendance macrocytaire avec présence de quelques mégaloblastes.

Par ailleurs il existe une hypoprotidémie à 55 g/l. L'électrophorèse des protides est normale ainsi que l'ionogramme.

Les lipides totaux sont bas 2,20 g ainsi que le cholestérol 0,80 g.

L'acide ascorbique est normal 23 γ°/°.

La calcémie est basse 84 mg/l alors que la calciurie est peu diminuée 2 mg/kg/24 h.

Sur les radios du squelette on voit une ostéoporose discrète.

L'âge osseux est de I6 mois.

Il existe un syndrome de malabsorption :

D'une part il existe une stéatorrhée :

Poids des selles	Taux des graisses
I50 g	5,5 g/24h
I2 g	0,I8g/24h
I35 g	4,2 g/24h

D'autre part les épreuves d'absorption sont perturbées.

Au test au xylose l'élimination est basse :

I2°/° en 5 heures 3°/° les 4 heures suivantes.

Au test de charge en acide folique la courbe est aplatie :

Avant charge 5 µg/l

2 h après charge 5 µg/l
4 h après charge 8 µg/l

Le taux de carotène est bas : IO γ °/°
La vitamine A est à I5,4 γ °/° et ne s'élève qu'à 49,4 γ °/° après charge.

Enfin sur le fragment biopsique du grêle il existe une atrophie totale des villosités.

Plusieurs investigations à visée étiologique sont mises en oeuvre :

La coproculture et la recherche de parasites sont négatives
L'immunoélectrophorèse ne montre pas de déficit en immuno-globulines.
Le test de la sueur est normal (Cl I7 mEq°/°°)
Par ailleurs le tubage gastrique révèle une achlorhydrie.
En résumé, il existe une malabsorption, des signes nets de carence et une atrophie villositaire totale (Dr FONTAINE).

Un régime hypercalorique, hyperprotidique, mais contenant de la farine de blé et même enrichi en gliadine est institué. On lui adjoint de l'acide folinique et du fer par voie intra-musculaire.

Six semaines plus tard le comportement de l'enfant est transformé : il est devenu gai et a bon appétit. Le volume de l'abdomen a diminué. Le poids est passé de 7,8 kg à 9,I kg mais la taille est restée stable.

Sur le plan biologique, la protidémie est à 69 g/l dès le I5è jour.
Les lipides et le cholestérol qui étaient bas sont montés respectivement à 3,6 g/l et I,20 g/l.

La stéatorrhée a disparu.

Poids des selles	Graisses fécales
I00 g	0,2 g/24 h
82 g	0,9 g/24 h
II0 g	I,I g/24 h

Le test au xylose est normalisé.

28,7°/° d'élimination en 5 heures. 3,4 °/° les 4 heures suivantes.

Le carotène est à 68 γ °/°. La vitamine A avant charge à 46 γ °/°. après charge à la 5è heure à 76 γ °/°.

L'achlorhydrie gastrique a disparu.

Seule l'anémie demeure inchangée et le myélogramme s'est peu modifié.

Trois mois après le début du régime hypercalorique, toujours enrichi en gluten, le poids est de I0,4 kg (+ 2,9 kg) mais la taille est inchangée.

L'anémie est en bonne partie corrigée (GR 4 820 000)

L'hémoglobine est à 9,4 g °/°, le fer sérique à I00 γ °/°, le myélogramme s'est normalisé.

Les lipides fécaux demeurent normaux (I,I g/24 h - 2,2 g/24 h - I,3 g/24 h) ainsi que le test au xylose.

Une nouvelle biopsie montre une amélioration indiscutable. Les villosités sont réapparues, larges, trappues, atteignant le tiers ou la moitié de la hauteur totale de la muqueuse, aspect correspondant à une atrophie villositaire partielle.

Actuellement (Mars 70) l'enfant pèse I2 kg (+ 4,5 kg) et mesure 85 cm (+ 5 cm). Sa protidémie est à 75 g/l. Son hémoglobine à I2,4 g °/°.

Une nouvelle biopsie vient d'être faite. L'examen à la loupe binoculaire montre une amélioration par rapport à la seconde.

OBSERVATION N° 9

La petite A... Anne-Sophie est hospitalisée dans le service du Pr R. LAPLANE en Août I969 à l'âge de 3 mois pour diarrhée aiguë, vomissements et deshydratation.

La grossesse et l'accouchement ont été marqués de quelques incidents sans gravité notable et l'enfant pesait 3,5 kg à la naissance. Sa nourriture a d'abord comporté un lait demi-écrémé en poudre puis à l'âge d'un mois une décoction farineuse. Rapidement l'enfant a reçu une demi-cuillerée à café de farine dans tous ses biberons. A 3 mois elle prenait deux bouillies et deux laits. A cet âge son développement staturo-pondéral était relativement satisfaisant (poids 4,6 kg, taille 56 cm). Aucun signe anormal en particulier digestif n'avait alarmé les parents.

Deux jours avant l'hospitalisation, les selles deviennent grumeleuses puis brutalement s'installent des vomissements et une diarrhée profuse qui entraîne une deshydratation de 8°/° du poids. L'enfant est perfusée et son état s'améliore très rapidement. La coproculture révèle la présence de quelques pyocyaniques. La réalimentation est faite de façon progressive. Ses selles se normalisent et la sortie est décidée au IOè jour (poids 4,800 kg). Le régime est diminué en farineux.

Huit jours plus tard, de nouveau l'enfant est hospitalisée car la diarrhée et les vomissements sont réapparus. Cette diarrhée cède à la soupe de carottes. Dans les selles, la découverte d'un colibacille ¶¶¶B_4 fait instituer un traitement antibiotique et l'enfant sort au 6è jour. La guérison paraissant acquise.

Treize jours plus tard la diarrhée et les vomissements reprennent de façon brusque d'où une nouvelle hospitalisation. La diarrhée cède encore au traitement symptomatique. La coproculture demeure négative, l'examen ORL également. Mais la réintroduction du lait est marquée par des rejets fréquents et une stagnation pondérale puis les selles deviennent par intermittence grumeleuses et l'abdomen ballonné. Trois dosages de graisses dans

les selles sont normaux (2,4 g/24 h - 3 g/24 h - 2,6 g/24 h). Au I5è jour de cette hospitalisation une otite nécessite paracentèse et antibiotique : les selles s'améliorent et l'enfant est placée en pouponnière.

Trois semaines plus tard (I6.II.69) une nouvelle hospitalisation s'avère nécessaire car le poids reste stationnaire (4,5 kg), les rejets fréquents les selles molles. Anne-Sophie a 6 mois et demi. En dehors de l'hypotrophie l'examen est normal. Les selles ne contiennent pas de sucre, leur pH est à 6-7. La coproculture révèle une Salmonelle. La protidémie est à 55 g/l mais il n'y a ni anémie, ni hypocalcémie.

Sous régime sans lait mais contenant 20 g de gliadine les selles se normalisent bien que les coprocultures de contrôle montrent la persistance de l'infection à Salmonelle. Mais le poids oscille entre 4,6 kg et 4,8 kg.

Les tests d'absorption restent pratiquement normaux :
Stéatorrhée : I,6 g/24 h - I,I g/24 h - I,3 g/24 h.
Carotène : 92 γ °/° Vitamine A : 4I γ °/° Acide folique : 8 µg/l

L'élimination du xylose est diminuée: I0°/° en 5 heures, 3,6°/° les 4 heures suivantes.

Par ailleurs il n'y a pas d'anomalie du test de la sueur ni des immunoglobulines.

Après cet essai de I5 jours la gliadine est supprimée et une tentative de réintroduction du lait effectuée : une diarrhée liquide et une perte de poids surviennent nécessitant une réhydratation intraveineuse. Mais la coproculture révèle la présence d'un colibacille pathogène rendant impossible toute conclusion.

Un régime diététique est dès lors institué sans lait mais contenant du gluten. La courbe pondérale marque des oscillations, les selles demeurent nombreuses, de pH 6-7.

De nouveaux tests d'absorption donnent les résultats suivants :

Graisses dans les selles	Poids des selles
I,I g/24 h	47 g
I,3 g/24 h	70 g
I,6 g/24 h	35 g

Puis une autre série : I,I g/24 h I,2 g/24 h I g/24 h

L'élimination du xylose est diminuée :

7,9°/°en 5 heures ; 2,5°/° les 4 heures suivantes.

Le carotène est bas : 8 γ °/°. La vitamine A basse également s'élève peu après charge : I7,5 g °/° - 37,5 g °/° - 40 g °/°.

Sur la biopsie du grêle faite le 3I.I2.69 (8 mois) l'atrophie villositaire est totale.

Après le lait, on supprime également le gluten du régime. En 3 semaines l'enfant prend 400 g. Ses selles d'abord nombreuses 3 à 4 par jour, se normalisent progressivement.

Le lait est alors réintroduit dans le régime, dont il était absent hormis une brève tentative d'introduction depuis 9 semaines.

En 7 jours la courbe pondérale s'infléchit de nouveau, sans modification notable des selles, sans vomissements. Mais là encore la découverte d'une Salmonelle dans les selles rend impossible toute conclusion.

Une nouvelle tentative est donc faite un mois plus tard après stérilisation des selles.

L'enfant a alors I0 mois, pèse 6,05 kg et mesure 62 cm. A l'heure actuelle, après 40 jours de ce régime avec lait mais sans gluten les selles sont normales, la courbe pondérale a été oscillante mais l'enfant a pris 700 g. Son appétit demeure capricieux.

De nouvelles épreuves d'absorption sont en cours et un contrôle biopsique prévu.

OBSERVATION N° IO

La petite K... Fouziha est hospitalisée dans le service du Pr R. LAPLANE à l'âge de 5 mois.

Grossesse et accouchement ont été normaux. Son poids de naissance était de 3,5 kg. L'enfant a été mise à un lait en poudre demi-écrémé. A un mois et demi les farines sont introduites dans le régime. Quinze jours plus tard une diarrhée liquide survient traitée par la soupe de carottes. Dès la réintroduction du lait, la diarrhée récidive et l'enfant est hospitalisée à Montreuil en raison d'une deshydratation. La coproculture reviendra négative. Après perfusion l'introduction dans le régime d'un babeurre provoque la reprise de la diarrhée. Puis l'enfant parait tolérer le Végélact C. Ses selles se normalisent.

Après 4 jours de ce régime l'introduction accidentelle de lait de vache provoque l'apparition brutale de vomissements, diarrhée, et état de choc. On continue alors de nourrir l'enfant par le Végélact C et une farine sans gluten. L'enfant prend 400 g en quelques jours. Une deuxième introduction de lait de vache provoque là encore diarrhée, vomissements et sueurs.

Puis à 3 mois, un lait en poudre demi-écrémé et acidifié est donné sans dommage et l'enfant grossit.

A 3 mois et demi, le gluten est de nouveau introduit dans le régime, le poids devient stationnaire et les selles molles. Il existe alors une anémie et une stéatorrhée. Un régime sans gluten amène normalisation des selles et ascension de la courbe pondérale. Puis de nouveau le poids stagne. Les lipides fécaux sont alors à 4,I g/24 h, 4,25 g/24 h. La protidémie est à 56 g/l, le chiffre des globules rouges à 3 700 000. La découverte à 4 mois d'une otite et son traitement entraînent une reprise pondérale (5,850kg) et une normalisation des selles.

L'enfant est alors hospitalisée dans le service du Pr R. LAPLANE à 5 mois, après 5 semaines de régime sans gluten.

A l'entrée le poids (6 kg) et la taille (62 cm) sont normaux. Il n'existe aucun signe de carence. L'examen ne note qu'un discret ballonnement abdominal. Un régime normal contenant du gluten et du lait est repris sans inconvénient ni sur la courbe de poids (+ 400 g) ni sur l'état des selles pendant 3 semaines. Un bilan de l'absorption fournit les chiffres suivants :

Lipides fécaux	Poids des selles
2,2 g/24 h	30 g
5,2 g/24 h	70 g
4 g/24 h	53 g
2 g/24 h	52 g
2,5 g/24 h	25 g
5 g/24 h	33 g

Courbe de charge en acide folique :

Avant charge 6 µg/l 2 h après charge I2 µg/l, 4 h après I8 µg/l

Elimination du xylose 6,3°/° en 5 heures, 5,I°/°les 4 heures suivantes. Le taux du carotène est à 58 γ °/°. La vitamine A à 60 γ °/°.

La biopsie duodénojéjunale ramène une muqueuse en atrophie villositaire subtotale (Dr FONTAINE).

A la fin du premier mois de régime normal, la courbe pondérale devient stationnaire et les selles molles. Le ballonnement abdominal s'accentue.

On institue alors un régime sans lait mais contenant toujours du gluten. En un mois et trois semaines, l'enfant prend 900 g (de 6,8 kg à 7,7 kg). Les selles se normalisent. Le caractère et l'appétit de l'enfant ne se modifient pas.

Sur le plan biologique on assiste à une normalisation.

Les dosages de lipides fécaux faits pendant cette période montrent l'absence de stéatorrhée :

0,8 g/24 h - 0,7 g/24 h - 0,4 g/24 h - I,5 g/24 h - 0,9 g/24 h - I,07 g/24h
I,4 g/24 h - 0,9 g/24 h - I g/24 h - 0,4 g/24 h - 0,9 g/24 h - 2 g/24 h.

L'élimination du xylose est étalée :

5,6°/° en 5 heures 2I°/° les 4 heures suivantes.

La courbe d'hyperfolicémie demeure plate (7 - I5 - I5).

Au terme de cette période une nouvelle biopsie est pratiquée (I9.II.70) L'aspect de la muqueuse demeure inchangé : atrophie villositaire complète, grande altération de l'épithélium, hypercellularité du chorion.

L'enfant est mise sous régime sans gluten avec une quantité limitée de lait (200 ml) et d'amidons. Elle prend 300 g en I2 jours. Ses selles demeurent normales.

Des nouveaux contrôles biologiques et histologiques sont prévus dans deux mois.

OBSERVATION N° II

La petite L... Nathalie âgée de un an est hospitalisée dans le service du Pr R. LAPLANE en Octobre 1969.

La grossesse et l'accouchement ont été normaux, le poids de naissance de 3,2 kg. Elle a été soumise les trois premiers mois à l'allaitement maternel. A partir de 3 mois les farines sont introduites dans le régime et l'allaitement est mixte. Nathalie n'a aucun trouble digestif jusqu'à 7 mois.

A ce moment apparait une diarrhée aiguë qui justifie l'hospitalisation à Melun. L'enfant pèse alors 5,4 kg (on ne dispose pas de poids antérieur) Après traitement symptomatique les troubles digestifs cèdent.

A l'âge de II mois, un deuxième épisode de diarrhée entraîne une deshydratation. L'enfant est hospitalisée à beauvais. Elle pèse 6,050 kg et mesure 67 cm. On découvre une infection à colibacilles pathogènes. Après traitement de celle-ci toute réintroduction d'éléments lactés provoque une reprise de la diarrhée qui nécessite des perfusions répétées.

L'enfant est alors transférée dans le service du Pr R. LAPLANE à l'âge de un an. A l'examen on note une hypotrophie importante, 5,9 kg (- 3 déviations standards) et une taille petite (68 cm) (entre - 1 et - 2 déviations standards) sans grand ballonnement abdominal. On découvre une otite purulente qui est traitée. La coproculture est négative. La protidémie est à 69 g/l.

Etant donnée la mauvaise tolérance au lait constatée antérieurement l'enfant est renutrie grâce à un régime synthétique sans lait ni gluten. Mais on se heurte à une anorexie majeure. Les selles demeurent molles et le poids stationnaire. Une récidive de l'otite au IOè jour nécessite une seconde paracentèse. Les selles se normalisent. Une introduction progressive de lait de vache est bien supportée (+ 350 g en 7 jours).

La farine de blé est alors introduite dans le régime. Aucune stéatorrhée n'apparait (I,2 g/24 h - 0,9 g/24 h). Mais une chute de poids avec

des selles molles survient 24 h après l'introduction du gluten. Cette réaction brusque invite à rechercher une autre cause.

La coproculture demeure négative - Des tympans rouges et un discret flou unilatéral de la région antrale à la radio incitent alors à pratiquer une antrotomie. Des deux côtés on trouve du pus.

A la guérison de cette antrite, le régime normal avec farines est repris Après une normalisation transitoire, les selles sont de nouveau molles et la courbe pondérale stagnante.

Du point de vue absorption :

Le taux des graisses fécales est normal :

0,7 g/24 h - 0,38 g/24 h - 0,8 g/24 h - 0,3 g/24 h - 0,4 g/24 h - et 0,2 g/24 h.

Le test au xylose est subnormal :

I4,6°/° d'élimination en 5 heures - 7,3°/° les 4 heures suivantes.

L'activité folique sérique est à 8 µg/l, le carotène à 480 γ °/° La vitamine A à 27,I γ °/° s'élève après charge à 37 puis 58,2 γ °/°.

Sur la biopsie (Dr FONTAINE) l'atrophie villositaire est partielle, proche de l'atrophie subtotale. Il ne persiste que des courtes et larges ébauches villositaires ne dépassant pas le quart de l'épaisseur de la muqueuse. L'épithélium est modérément altéré, le chorion modérément hypercellulaire.

On conserve le régime sans gluten. Mais anorexie persistante, oscillations stationnaires de la courbe de poids - selles un peu molles, incitent finalement à essayer un régime sans gluten. La courbe pondérale devient alors franchement ascendante (+ 500 g en I8 jours).

De nouveaux contrôles biologiques et histologiques sont prévus dans 3 mois.

COMMENTAIRES

Ces quatre observations ont en commun le même type de lésions histologiques : aspect d'atrophie villositaire subtotale de la muqueuse duodéno-jéjunale et les discussions sont centrées sur l'intolérance au gluten sans qu'il soit possible actuellement d'affirmer ou d'infirmer avec certitude ce diagnostic.

La première d'entre elles (observation n° 8) concerne un enfant venant directement d'Algérie où son régime alimentaire semblait fortement carencé. Il est adressé dans lesservice avec le diagnostic de syndrome coeliaque et de fait au moment de l'hospitalisation, le retard staturo-pondéral très important, la pâleur, les anomalies des selles et sur le plan biologique l'anémie, l'hypoprotidémie et l'hypocalcémie pouvaient plaider dans ce sens. L'étude de l'absorption parait confirmer ce diagnostic car il existe une stéatorrhée notable, une diminution de l'élimination du xylose, une courbe d'hyperfolicémie plate, une diminution du carotène et de la vitamine A sérique. Enfin la muqueuse du grêle est atrophique.

En fait aucun de ces éléments n'est formel :

Sur le plan clinique l'hypotrophie et l'anémie sont autant le fait de la malnutrition que de la malabsorption. La diarrhée est fréquente dans les grandes carences et on a incriminé un déficit possible en disaccharidases (BOWIE et CoLL. - I7 - STANFIELD et Coll. - 99).

L'existence d'une stéatorrhée est également de constatation courante dans les malnutritions (GOMEZ et Coll. 43) qu'elle qu'en soit la cause, malabsorption ou maldigestion par insuffisance pancréatique (I0). Enfin des

modifications de type atrophie villositaire subtotale ont été décrites (STANFIELD et Coll. - 99).

En définitive seul le régime d'épreuve comportant dans un premier temps un régime hypercalorique et hyperprotidique contenant du gluten pouvait permettre une conclusion. Or dans notre cas non seulement l'état clinique s'est transformé mais la stéatorrhée a disparu et les épreuves d'absorption se sont normalisées. Enfin après 3 mois l'atrophie villositaire est en voie se réparation.

L'hypothèse la plus plausible est donc que tous les troubles ont été induits par la malnutrition. L'intolérance au gluten paraît en revanche peu probable mais un plus grand recul est nécessaire pour être formel.

Les problèmes sont différents dans l'observation n° 9. Il s'agit d'une enfant qui a reçu précocément de la farine en grandes quantités. Une diarrhée et des vomissements sont apparus de façon brutale à l'âge de 3 mois, entraînant une deshydratation aiguë avec présence de quelques pyocyaniques dans les selles. A partir de cet âge les troubles digestifs deviennent quasi-permanents et la courbe pondérale stagnante. Une longue suite d'infections entérales et otitiques parait d'abord expliquer les épisodes successifs de diarrhée puis vers le 5è mois les traitements anti-infectieux étant inefficaces sur celle-ci, le lait est incriminé car il existe dans des rejets fréquents et une stagnation pondérale sans stéatorrhée. Mais après suppression de cet aliment, sous régime comportant des farines, le poids reste stationnaire bien que les selles se normalisent. A 7 mois, il n'existe aucune stéatorrhée; le taux du carotène, de la vitamine A et de l'acide folique sont normaux. Seule l'élimination du xylose est basse : I0°/°.

Une tentative de suppression du gluten et de réintroduction de lait est marquée par une nouvelle diarrhée liquide. Or dans les selles on découvre un colibacille pathogène qui rend impossible toute interprétation.

Un mois plus tard, après retour au régime antérieur sans lait, avec gluten, le dosage des lipides fécaux durant 6 jours montre l'absence de

stéatorrhée. L'élimination du xylose est encore basse et le taux du carotène bas 8 γ °/°. La muqueuse du grêle est en atrophie totale.

La suppression du gluten amène alors une amélioration nette de l'état clinique et du poids. A l'heure actuelle le lait a été réintroduit dans le régime mais il est encore trop tôt pour affirmer sa bonne tolérance.

Au total dans le déterminisme de ces troubles digestifs chroniques, à début précoce, avec retard staturo-pondéral, il est bien difficile de faire la part des infections antérales et otitiques répétées et de l'intolérance au lait ou au gluten.

Deux points sont remarquables :

La discrétion des perturbations des tests d'absorption

L'existence d'une atrophie totale de la muqueuse du grêle.

Cette observation présente des points communs avec celle publiée en I957 par CHAPTAL et Coll. (23) :

La diarrhée avait débuté de façon aiguë et encore plus précoce. Il existait également des infestations entérales répétées et de nombreuses perfusions ont été nécessaires. Seule la suppression à la fois du lait et du gluten a permis l'amélioration. Mais chez ce malade existaient des selles volumineuses et une stéatorrhée.

Dans l'observation n° IO, la diarrhée a débuté également de façon précoce et aiguë chez une enfant qui a reçu des farines. On pouvait donc aussi bien incriminer une dyspepsie des farineux qu'une intolérance au gluten. Après suppression des farines, rapidement le lait apparait mal toléré, puisque plusieurs introductions successives sont suivies de diarrhée et de vomissements et même d'un état de choc. Puis on peut introduire dans le régime un lait acidifié en poudre sans inconvénient. La réintroduction du gluten à 3 mois et demi provoque une nouvelle cassure de la courbe pondérale et on découvre une stéatorrhée. La suppression du gluten entraîne une nouvelle amélioration. A 5 mois, dans le service du Pr R. LAPLANE, l'enfant reçoit, pour établir la réalité de la malabsorption, un régime

normal. Celui-ci paraît bien supporté durant 3 semaines. Pourtant il existe une stéatorrhée, une diminution de l'élimination du xylose et une atrophie villositaire subtotale, et la courbe de poids s'infléchit au Ier mois de ce régime. Pour faire la part du lait ou du gluten dans le déterminisme de ces troubles, on supprime dans un premier temps le lait de l'alimentation. On assiste alors à une amélioration de l'état des selles, de la courbe pondérale et à une disparition de la stéatorrhée. Mais l'élimination du xylose reste basse et la muqueuse intestinale atrophique.

L'effet clinique d'un régime sans gluten, limité en lait parait remarquable mais le recul manque encore pour conclure. Il faudra reprendre pour ce faire l'étude de l'absorption et de l'histologie intestinale. Dans cette observation, il aura donc fallu faire une longue réintroduction du gluten et une biopsie pour obtenir le diagnostic. L'épreuve comparée au lait et au gluten permet de déterminer le rôle de chacun de ces éléments.

Les auteurs scandinaves ont particulièrement étudié l'association de ces deux intolérances.

Dans les 4 cas étudiés par FALLSTROM et Coll. (33), les troubles gastro-intestinaux ont débuté de façon précoce et l'état clinique a été nettement amélioré par la suppression du lait de vache. Mais l'intolérance au gluten n'est apparue que secondairement car cet élément a paru bien toléré dans les premiers mois contrairement au cas de l'observation n° I0.

VISAKORPI et P. IMMONEN (I04) ont étudié I2 intolérances au lait de vache et 28 intolérances au gluten. Parmi les intolérances au lait de vache, 8 avaient aussi une intolérance au gluten et 3 d'entre eux avaient reçu comme notre malade de la farine avant le début des symptômes. Une stéatorrhée supérieure à 4 g/24 h a été démontrée chez II enfants sur I2, une diminution de l'excrétion du xylose 7 fois sur II cas testés. Sur I0 biopsies ces auteurs trouvent 5 fois une atrophie villositaire partielle et 5 fois une atrophie subtotale. Enfin II fois sur I2 la tolérance au lait de vache est apparue entre 7 et I0 mois; 4 fois sur 8 la tolérance au gluten a été constatée ultérieurement I fois à 8 mois et 3 fois entre I5 et I7 mois.

Au total dans ces deux dernières observations (obs n° 9 et I0) il est difficile de faire la part de l'intolérance au lait et de l'intolérance au gluten et de savoir si l'une ou l'autre est primitive ou au contraire secondaire, favorisée par les altérations de la muqueuse du grêle.

La dernière observation concerne une enfant de un an qui avait une insuffisance staturo-pondérale et une anorexie importante. Les troubles digestifs, hormis une diarrhée brève à 7 mois, avaient débuté un mois plus tôt et avaient été sévères nécessitant plusieurs perfusions. Le lait à chaque réintroduction avait été mal toléré. A l'entrée dans le service du Pr R. LAPLANE l'anorexie et l'infection otitique sont au premier plan. Après 3 semaines d'interruption, le lait est bien toléré. Au moment de l'introduction du gluten, une chute de poids brusque survient mais une antrite parait expliquer cet accident. Après l'intervention le gluten est réintroduit dans le régime. De nouveau le poids stagne et les anomalies des selles réapparaissent. Pourtant on ne note pas de stéatorrhée, l'acide folique et le carotène sont à des taux normaux. Seuls le taux de vitamine A et l'élimination du xylose sont un peu bas. Mais la biopsie permet de voir une muqueuse atrophique.

L'absence de troubles patents des tests d'absorption incite à poursuivre le gluten car son action nocive n'apparait pas encore de façon évidente. Cependant seule sa suppression permettra une amélioration clinique.

Dans ce dernier cas donc infection otitique et antrale, diarrhée liquide prolongée avec les altérations muqueuses qu'elle peut provoquer, intolérance transitoire au lait, intolérance éventielle au gluten enfin carence protidique sont intriqués.

En conclusion ces quatre observations ont en commun des altérations sévères de la muqueuse duodéno-jéjunale. L'intolérance au gluten a été au centre des discussions. Dans aucun de ces cas on ne peut actuellement l'affirmer ou l'infirmer de façon certaine. Dans l'observation n° 8 (Z... Sid Ahmed) elle parait peu probable. Elle est vraisemblable dans les observations n° 9 (A... Anne Sophie) et I0 (K... Fouziha) et enfin encore douteuse dans la dernière observation (L... Nathalie).

Mais ces quatre observations démontrent l'intrication possible de causes multiples dans le déterminisme de l'atrophie villositaire et des troubles digestifs chroniques. Citons, outre l'intolérance au gluten, la carence en protides, les infections entérales et parentérales répétées, l'intolérance aux protéines du lait de vache et parfois même à d'autres protéines.

CONCLUSIONS

Nous avons rapporté et discuté II observations d'atrophie villositaire totale ou subtotale du grêle pour lesquelles on est arrivé au diagnostic certain ou présumé d'intolérance au gluten. Schématiquement nous pouvons classer les difficultés rencontrées sous deux rubriques :

Tantôt la prédominance monosymptomatique a rendu le diagnostic difficile au début ou même l'a retardé.

Tantôt les atypies cliniques et biologiques ont été si importantes et la possibilité d'une autre cause d'atrophie villositaire telles intolérance aux protéïnes du lait, infection subaiguë, malnutrition, lambliase, si grande que le doute sur le diagnostic d'intolérance au gluten a existé ou existe même encore dans certaines observations.

L'analyse des formes monosymptomatiques nous conduit a insister sur la relative banalité avec laquelle ces malades sont vus en état de constipation et avec des fécalomes de mégadolichocolon fonctionnel qui ne doivent en aucun cas faire rejeter à priori le diagnostic d'intolérance au gluten.

Sur le plan clinique nous n'avons pas rencontré de formes ou n'existent à certains moments de l'évolution des selles anormales. En revanche, les troubles digestifs sont volontiers discontinus et scandés par des épisodes infectieux intercurrents qu'il convient de diagnostiquer comme facteur de révélation ou d'entretien et non comme cause de l'hypotrophie et des troubles digestifs.

La stagnation pondérale n'est elle-même pas toujours continue mais souvent faite d'une série de prises puis de pertes de poids dont le caractère pathologique peut n'apparaître qu'au bout d'un long temps de recul. A cet

égard nous avons eu plusieurs fois l'occasion d'observer des reprises franches de poids sous régime hyperprotidique et hypercalorique avant toute interruption de gluten.

Nous n'insisterons pas sur la révélation par des oedèmes hypoprotidémiques ou une anorexie qui sont maintenant bien classiques. Plus intéressant fut un cas d'anémie ferriprive chronique avec atrophie villositaire et troubles très dissociés des épreuves d'absorption pour lequel de longues épreuves furent nécessaires pour rejeter l'hypothèse d'une atrophie villositaire par carence martiale et conclure qu'il s'agissait de la révélation par une hypochromie profonde et une carence martiale d'une intolérance au gluten d'un enfant de deux ans et demi.

La révélation par un nanisme apparemment idiopathique est elle-même bien classique. Nous soulignerons seulement à son égard qu'elle concerne généralement des cas de révélation relativement tardive, préjugeant par sa déminéralisation de ce qui sera chez l'adulte la forme ostéomalacique pseudo-rhumatismale de l'intolérance au gluten. Tant que la croissance n'est pas terminée c'est sur elle que se centrent en effet les manifestations extra-digestives des formes à révélation tardive d'intolérance au gluten.

Le deuxième groupe d'observations suscite une discussion d'ordre différent. C'est par les troubles digestifs que l'attention a été attirée et que la biopsie a été faite. Dès lors la question posée est celle de l'origine de l'atrophie villositaire. Nous avons exclu les cas d'interprétation facile. Les effets de la suppression du gluten sur la disparition de l'atrophie villositaire apportent une confirmation à un diagnostic déjà presque certain. Nous avons décrit ici des cas d'interprétation beaucoup plus délicate, soit par la survenue très précoce des troubles lors de la simple alimentation au lait, soit du fait d'une symptomatologie clinique et biologique très estompée vis-à-vis de l'atrophie villositaire, celle-ci survenant après une succession d'infections digestives et extra-digestives, sur un terrain de malnutrition prolongée et éventuellement avec une notion de lambliase surajoutée.

Les recherches parallèles des anticorps antibêtalactoglobulines, antilactalbumines et antigliadines ne nous ont pa paru trancher le problème car toutes peuvent être positives alors que cliniquement le malade ne s'avère franchement intolérant qu'au gluten. Tout au plus, ces éléments n'apportent-ils qu'un argument en faveur de la théorie allergologique de la maladie et suggèrent-ils une limitation du lait dans la mise en train du traitement.

Nous avons recherché mais sans en trouver jusqu'ici une atrophie villositaire subtotale de ce type ne révélant que d'une intolérance aux protides lactés. De même les traitements anti-infectieux et anti-parasitaires ainsi que la simple renutrition protidique ne nous ont apporté dans notre lot de malades que des succès cliniques sans guérison histologique, l'arrêt total de gluten obtenant en revanche la guérison ou sur un délai plus court l'alémioration de l'atrophie villositaire. Mais il ne s'agit là que d'une expérience encore débutante en un cas récent de petite anorexie d'allure psychogène sans aucun trouble digestif ni clinique ni biologique nous pose, par la découverte d'une atrophie villositaire subtotale, le problème de ces formes limites dont le recul nous manque pour dire de quoi elles révèlent et quelle sera leur réponse au régime sans gluten.

Ce que nous pouvons conclure de toutes façons, c'est que dans nos conditions de recrutement parisien, l'intolérance au gluten quelle que soit l'interprétation qu'on lui donne et sa durée, représente la cause majeure de nos atrophies villositaires profondes, au point que nous hésitons à porter ce diagnostic lorsque nous constatons, au premier examen avant tout régime, une atrophie villositaire partielle et tendons à rejeter ce diagnostic si la muqueuse duodéno-jéjunale est normale. Il n'en est évidemment pas de même des atrophies villositaires partielles dont les étiologies nous sont apparues beaucoup plus polyvalentes et pour lesquelles nous manquons d'expérience pour faire une synthèse.

A leur propos, nous voyons de plus en plus souvent des nourrissons soumis à un régime sans gluten sur de simples présomptions cliniques, et chez lesquels nous avons le plus grand mal à comprendre, sans un grand recul,

s'il s'agit réellement d'une intolérance au gluten. La persistance de l'atrophie villositaire au moins partielle aide au diagnostic mais la réapparition des troubles cliniques et biologiques de malabsorption peut exiger une réintroduction prolongée du gluten, ce pourquoi l'importance de la sanction diététique nous paraît justifier la biopsie systématique avant l'institution d'un régime sans gluten.

Sur le plan pratique, nous ne saurions trop conseiller, en raison des enseignements que nous avons déjà tirés, l'intégration de la biopsie duodénale par sonde dans l'exploration des syndromes du grêle quelle que soit la raison pour laquelle on peut être amené à en soupçonner l'existence.

A ce prix les altérations villositaires nous feront largement sortir du cadre traditionnel de syndrome coeliaque, tout en ayant éventuellement le même type de conclusion thérapeutique.

Vu, le Président de Thèse :

Professeur C. POLONOVSKI

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

1 - ANDERSEN D.H.
Celiac syndrome VI The Relationship of celiac disease, starch intolerance and steatorrhea.
J. of Pediat. I947, 30, 564.

2 - ANDERSEN D.H., DI SAN'T AGNESE P.
Idiopathic celiac disease. I) Mode of onset and diagnosis
Pediatrics I953, II, 207.

3 - ANDERSON C.M.
Histological changes in the duodenal mucosa in coeliac disease. Reversibility during treatment with a wheat gluten free diet.
Arch. Dis. Childh. I960, 35, 4I9.

4 - ANDERSON C.M.
Intestinal malabsorption in childhood.
Arch. Dis. Childh. I966, 4I, 57I.

5 - ANDERSON C.M., BURKE V., MESSER M., KERRY K.R.
Sugar intolerance and coeliac disease.
Lancet I966, I, I322.

6 - ARTHUR A.B.
Intestinal disaccharidase deficiency in children with coeliac disease
Arch. Dis. Childh. I966, 4I, 5I9.

7 - ARTHUR A.B., CLAYTON B.E., COTTOM D.G., SEAKINS J.W.T.
Importance of disaccharide intolerance in the treatment of coeliac disease.
Lancet I966, I, I72.

8 - BADENOCH S.,
Steatorrhoea in the adult
Brit. Med. J. I960. II, 879.

9 - BADENOCH S., CALLENDERS S.T.
Effect of corticosteroids and gluten free diet on absorption of iron in idiopathic streatorrhoea and coeliac disease
Lancet I960, I, I92.

I0 - BARBEZAT G.O., HANSEN J.D.L.
The exocrine pancreas and protein-calorie malnutrition
Pediatrics I968, 42, 77.

II - BATE J.G., JAMES U.
Proteolytic activity of the pancreas. Transcient depression in infancy
Arch. Dis. Childh. I956, 3I, 506.

I2 - BERNARD R., COIGNET J., ROUSSEL A, MARIANI R., ROUBY R.
Les manifestations atypiques de l'intolérance à la gliadine chez l'enfant (à propos de 25 observations)
XIXè Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française
I963, Tome 4 - p. 8I.

I3 - BERNARD R., COIGNET J., MARIANI R., TROUILLOUD M.
Le dépistage des formes précoces de l'intolérance à la gliadine. A propos de I0 observations chez des nourrissons de moins de 6 mois.
Pediatrie I963, I8, 657.

I4 - BERNARD R., MARIANI R.
Maladie coeliaque. Aspects actuels
J. de Méd. de Montpellier, I968, 3, 462

I5 - BIRKE G., LULLJEDAHL S.O., OLHAGEN B., PLANTIN L.O.
The role of the gastrcintestinal tract in health and disease. Proceeding of the International Symposium Paris I96I.

I6 - BLACK J.A.
Possible factors in the incidence of coeliac disease.
Acta Paediat. Scand. I964, 53, I09.

I7 - BOWIE M.D., BRINKMAN GL., HANSEN J.D.L.
Diarrhoea in proteins calorie malnutrition
Lancet I963 II, 550.

I8 - BUCHAN D.J., GERRARD J.W.
Coeliac disease : problems in diagnosis and effects of a gluten-free diet.
Ann.of Int. Med. I962, 57, 85.

I9 - BURMAN D.
The jejunal mucose in kwashiorkor.
Arch. Dis. Child. I965,4 0, 526

20 - BUTTERWORTH C.E., PEREZ-SANTIAGO E.
Jejunal biopsies in sprue
Ann. Int. Med. I958, 48, 8.

2I - CAMERON A.H., ASTLEY R., HALLOWELL M., RAWSON A.B., MILLER C.G., FRENCH J.M., HUBBLE D.V.
Duodenojejunal biopsy in the investigation of children with coeliac disease.
Quart. J. Med. I962, 3I, I25.

22 - CATHALA J., POLONOVSKI C., Mme DEMASSIEUX, TISON C.
Maladie coeliaque et intolérance au gluten des farines de blé et de seigle
Presse Med. I958, 66, I73.

23 - CHAPTAL J., JEAN P., Mme DOSSA, BONNET H., Mme CRASTES DE PAULET, NAVARRO M.
Maladie coeliaque par intolérance à la gliadine de froment et d'avoine et aux produits lactés
Pediatrie I957, I2, 737.

24 - CHAPTAL J., JEAN P., Mme DOSSA, MEYLAN P.
Diarrhées chroniques ni infectieuses ni parasitaires du nourrisson
Arch. Franç. Ped. I962, I9, 463.

25 - CLARK P.A.
The use of the D-xylose excretion test in children
Gut. I962, 3, 333.

26 - COLIN J., et POLONOVSKI C.
Techniques d'exploration de l'appareil digestif in Explorations biologiques en pédiatrie -
2è Edition, p. 549-587.

27 - COOK G.C., LEE F.D.,
The jejunum after kwashiorkor
Lancet I966, II, I263

28 - CRANE C.W., NEUBERGER A.
Absorption and elimination of I5 N administration of isotopically labelled yeast protein and yeast protein hydrolysat to adult patients with coeliac disease
Brit. Med. J. I960, II, 8I5

29 - DAYNES G.
Bread and tears. Naughtiness. Depression and fits due to wheat sensitivity
Proc. Roy. Soc. Med. I956, 49, 39I

30 - DICKE W.K., WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.M.
Coeliac disease the presence in wheat of a factor having a deleterious effect in cases of coeliac disease
Act. Paed. I953, 42, 34.

3I - DI SAN'T AGNESE P.
Idiopathic coeliac disease. II Course and prognosis.
Pediatrics I953, II, 224.

32 - DORMANDY K.H., WETERS A.H., MOLLIN D.L.
Folic acid deficiency in coeliac disease
Lancet I963, I, 632

33 - FALLSTROM S.P., WINBERG J., ANDERSEN H.J.
Cow's milk induced as a precursor of gluten intolerance
Acte. Paed. Scand. I965, 54, I0I.

34 - FERRARA A., FONTANA V.J.
Coeliac disease and anorexia nervosa
N.Y. St. J. of Med. I966, 66, I000.

35 - FONTAINE J.L.
La biopsie intestinale en pédiatrie
Vie Médicale I970, 50, 767.

36 - FRAZER A.C.
The present state of knowledge on the coeliac syndrome
J. of Pediat. I964, 57, 262

37 - FRAZER A.C.
Discussion on some problems of steatorrhoea and reduced stature
Proc. Roy. Soc. Med. I956, 49, I009.

38 - FREZAL J., REY J.,
L'intolérance au gluten.
Act. Pediatriques I96I, 3è Série p. 93.

39 - GAZE H., DONATH A.
Determination of intestinal loss and turnover of albumin in children with coeliac disease in abstract of European Society for Pediatric Research Annual Meeting Interlaken Switzerland Sept.I4-I8 I969 p.30

40 - GENT A.E., CREAMER B.,
Foecal fats, appetite and weight loss in the coeliac syndrome
Lancet I968, I, I063

4I - GILLOT F., MARCHIONI J., Mme RICHAUD J.
Hypoprotidémie récidivante guérie par régime sans gluten
Pédiatrie I96I, I6, 39I.

42 - GLENERT J., JARNUM S., RIEMER S.
Animal investigations on the normal albumin breakdown in the digestive tract in "Plasma proteins and gastro-intestinal tract in health and disease"
Proceeding of the International Symposium Paris I96I.

43 - GOMEZ F., GALVAN R.R., CRAVIOLO J., FRENK S., SANTAELLA J.V., DE LA PENA C.
Fat absorption in chronic severe malnutrition
Lancet I956, II, I2I

44 - GRUTTNER
The non specific effect of a gluten-free diet in steatorrhea of children (abstracts)
Act. Paed. Scand. I969, 58, 3I2.

45 - HAMILTON J.R., LYNCH M.S., REILLY B.J.,
Active coeliac disease in childhood - Clinical and laboratory findings of forty-two cases
Quart. Med. J. I969, 38, I35.

46 - HARRIS O.D., COOKE W.T., THOMPSON H., WATTERHOUSE J.A.H.
Malignancy in adult coeliac disease and idiopathic steatorrhea
Am. J. Med. I967, 42, 899.

47 - HUBBLE D.
Diagnosis and management of coeliac disease in childhood
Brit. Med. J. I963, II, 70I.

48 - HUBBLE D., LITTLEJOHN S.
The D-xylose excretion test in coeliac disease in childhood
Arch. Dis. Childh. I963, 38, 476

49 - JEUNE M., CARRON R., FLATTOT M., LAFOND G.
La maladie coeliaque existe-t-elle ? (A propos de I6 observations personnelles).
Ann. Ped. I957, 33, 2459/367.

50 - JOS L.
La biopsie de la muqueuse intestinale chez l'enfant. Etude des syndromes de malabsorption.
Thèse Paris I962.

5I - JOS J.
Immediat effects of gliadin on the intestinal mucosa in coeliac disease (abstracts)
Act. Paed. Scand. I969, 58, 3I2.

52 - JOS J., FREZAL J., REY J., LAMY M.
Etude histochimique de la muqueuse duodéno-jéjunale dans la maladie coeliaque.
Pediat. Res. I967, I, 27.

53 - JOS J., REY J., FREZAL J.
Effets précoces de la réintroduction du gluten sur la muqueuse intestinale dans la maladie coeliaque en rémission
Arch. Franc. Péd. I969, 26, 849

54 - JOS J., REY J., FREZAL J., NEZELOF C., LAMY M.
La biopsie intestinale chez l'enfant (acquisitions récentes)
Arch. Franc. Péd. I967, 24, II59.

55 - JOS J., REY J., FREZAL J.
Maladie coeliaque avec intolérance secondaire au lait de vache
Arch. Franc. Péd. I969, 26, 707.

56 - KLIPSTEIN F.A.
Folate deficiency secondary to disease of the intestinal tract.
Bull. N.Y. Acad. Med. I966, 42, 638.

57 - KUITUNEN P., VISAKORPI J.K., HALLMAN N.
Histopathology of duodenal mucosa in malabsorption syndrome induced by cow's milk
Ann. Paediat.(Basel) I965, 205, 54

58 - LAMY M., FREZAL J., REY J.
Avec la collaboration de FORTIER-BEAULIEU M. et JOS J.
Les stéatorrhées par trouble de l'absorption intestinale
XIXè Congrès de l'Association des Pédiatres de Langue Française Paris I963 Tome I, p.I6I.

59 - LAPLANE R., LASFARGUES G., BAHEUX G., LAFAIX C.
L'hypoprotéinémie de l'intolérance au gluten (à propos d'une observation)
Arch. Franc. Ped. I964, 2I, III5.

60 - LIFSCHITZ F., KLOTZ A., HOLMAN G.H.
Intestinal disaccharidase deficiencies in gluten sensitive enteropathy
Am. J. Dis. I965, I0, 47.

6I - LUBOS M.C., GERRARD J.W., BUCHAN D.J.
Disaccharidase activities in milk sensitive and coeliac patients
J. of Paed. I967, 70, 325.

62 - MAYER G., SACREZ R., LEVY J.M., MAYER J.
Syndrome hemorragique rapidement curable par la vitamine K au cours d'une maladie coeliaque insuffisamment traitée. Rôle du facteur Prower-Stuart.
Arch. Franc. Ped. I959, I6, I248.

63 - MARIE J., SALET J., DEBRIS P., HEBERT S., CORBIN J.J., BESRI A.
Les formes oedémateuses avec hypoprotéinémie et anémie de la fibrose kystique du pancréas
Ann. Ped. I959, 35, 23I.

64 - Mc NEISH A.S.
Diagnostic of coeliac disease in retrospect
Arch. Dis. Childh. I968, 43, 362.

65 - Mc NEISH A.S., SWEET E.M.
Lactose intolerance in childhood coeliac disease. Assessment of its incidence and importance
Arch. Dis. Childh. I968, 43, 433

66 - Mc NEISH A.S., WILLOUGHBY M.L.
Whole blood folate as a screening test for coeliac disease in childhood
Lancet I969 I, 442.

67 - Mc NICHOLL B., KENNEDY S.D., EGAN
Faecal fats in the coeliac syndrome
Lancet I968, I, I250.

68 - MORTIMER P.E., STEWART S.S., NORMANN A.B., BOOTH C.C.
Follow-up study of coeliac disease
Brit. Med. J. I968, III, 7.

69 - MUSSELMAN B.C., WENZL S.E., GROOVER R.V.
Potassium depletion paralysis associated with gluten induced enteropathy
Am. J. Dis. Child. I968, II6, 4I4.

70 - NAIMAN J.L., OSKI F.A., DIAMOND L.K., VAWIER G.F., SHWACHMAN H.
The gastro-intestinal effects of iron-deficiency anemia.
Pediatrics I964, 33, 83.

7I - NAVARRO J., REY F., POLONOVSKI C., LAPLANE R.
Acide folique sérique en pédiatrie.
Arch. Franc. Péd. I968, 25, I9

72 - NEIMANN N., PIERSON M., MARCHAL C.
Les gastro-entéropathies exsudatives de l'enfance
J. Méd. Montpellier I969, 4, 57.

73 - NUSSLE D., BARANDUN S., WITSCHI H.P., KASER H., BETTEX M., GIRARDET P.
Deperdition intestinale des protéines plasmatiques chez l'enfant
Helv. Paed. Act. I96I, vol. I6 suppl. X.

74 - PARKINS R.A.
Protein losing enteropathy in the sprue syndrome
Lancet I960, II, I366.

75 - PELKONEN R., SIURALA M., VUOPIO P.
Inherited agamma-globulinemia with malabsorption and marked alterations in the gastrointestinal mucosa
Act. Med. Scand. I963, I73, 549.

76 - POLONOVSKI C.
Syndrome coeliaque de l'enfant
Rev. Prat. I965, I5, 557.

77 - POLONOVSKI C., GOMBAULT P.
(avec la collaboration technique de Mlle DESQUILBET)
Valeur du test au D-xylose en pédiatrie
Ann. Péd. I962, 9, I02.

78 - POLONOVSKI C., NAVARRO J.
Valeur de l'épreuve d'hyperfolicémie provoquée comme test d'absorption intestinale en pédiatrie
Journées Parisiennes de Pédiatrie I968 p. I59

79 - POLONOVSKI C., NAVARRO J., FONTAINE J.L.
Formes actuelles de l'intolérance digestive au gluten en pédiatrie.
Vie Médicale I970, 5I, 827

80 - ROGET J., BEAUDOING A., GILBERT Y., JOBERT J.
Hypothrepsie secondaire à une hypoprotéinémie chronique portant sur les fractions β et γ globulines très améliorées par un régime sans gluten
Pediatrie I962, I7, 433.

8I - ROTEM Y., CZERNIAK P.,
Gastro-intestinal protein leakage in coeliac disease (as studied by labeled PVP)
Am. J. Dis. Childh. I964,I07,58.

82 - ROUSSEL A., VITIELLO J., MAESTRAGGI P., ESPINAS J.
Dénutrition grave avec infantilisme guérie par régime sans gluten.
Pédiatrie I964, I9, 5I2.

83 - ROY C.
Etude immunologique de 33 cas de maladies coeliaques et de leurs familles
Thèse Paris I966.

84 - ROYER M., CROXATTO O., BIEMPICA I., BALCAZAR M.
Biopsia duodenal por aspiracion bajo control radioscopico
Prense Med. Argent. I955, 42, 25I5.

85 - ROYER P.
Hypoprotéinémie chronique idiopathique portant sur les fractions albumine et gamma-globulines, liée à une intolérance au gluten.
Ann. Péd. I960, 36, 23I.

86 - ROYER P., VESIN P., TROUPEL S., MATHIEU M., RENAULT H., CATTAN R.
Hypoprotéinémie idiopathique chronique de l'enfant et influence du régime sans gluten.
Rev. Franc. Et. Clin. Biol. I960, 5, 393.

87 - RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., FLICK A.L., PARMENTIER C., PHEIPS P., VAN NIEL S.
The effect of wheat instillation into the proximal ileum of patients with idiopathic sprue
J. Clin. Invest. I960, 39, I023.

88 - RUBIN C.E., BRANDBORG L.L., PHEIPS P.C., HAWLEY C., TAYLOR Jr.
Studies of coeliac disease. I The apparent identical and specific nature of the duodenal and proximal jejunal lesion in coeliac disease and idiopathic sprue
Gastroenterology I960, 38, 28.

89 - SAKULA J., SHINER M.
Coeliac disease with atrophy of the small intestine mucosa
Lancet I957, II, 876

90 - SAMLOFF I.M., KELLY M.L., LOGAN V.W., TERRY R.
Severe histopathological lesion of sprue in patient with minimal evidence of malabsorption. Serial jejunal biopsy and clinical observations
Ann. Int. Med. I964, 60, 673

9I - SHELDON W.
Coeliac disease.
Pediatrics I959, 23, I32.

92 - SHIM WKT, SWENSON O.
Treatment of congenital megacolon in 50 infants
Pediatrics I966, 38, I85.

93 - SHINER M.
Coeliac disease : histopathological findings in the small intestinal mucose studied by a peroral biopsy technique
Gut. I960, I, 48.

94 - SHMERLING D.H.
An analysis of controlled relapses in gluten induced coeliac disease.
Acta Paed. Scand. I969, 58, 3II.

95 - SHMERLING D.H., FORRER DORWARD J.C.W., PRADER A.
Foecal fats in the coeliac syndrome
Lancet I968, II, I04.

96 - SCHULTZE H.F., HEREMANS J.F.
Molecular biology of human proteins I966, vol. I p. 487

97 - SHWACHMAN H., KON TAIK KHOW, ANTONOWICZ I.
(Diagnostic and treatment) Peroral intestinal biopsy
Pediatrics I969, 43, 460.

98 - SLEISENGER M.H.
Clinical and metabolic studies in montropical sprue
New Engl. J. Med. I96I, 265, 49.

99 - STANFIELD J.P., HUTT M.S.R., TUNNICLIFFE R.
Intestinal biopsy in kwashiorkor
Lancet I965, II, 5I9

I00 - TAYLOR K.B., THOMSON D.L., TRUELOVE S.C., WRIGHT R.
An immunological study of coeliac disease and idiopathic steatorrhea.
Serological reactions to gluten and milk proteins.
Brit. Med. J. I96I, II, I727

I0I - TAYLOR K.B., TRUELOVE S.C., WRIGHT R.
Serological reactions to gluten and cow's milk proteins in gastro-intestinal disease
Gastroenterology I964, 46, 99.

I02 - VESIN P., MILHAUD G., CATTAN R.
Gastroenteropathies avec perte de protéines. Etudes cliniques et biologiques in Protides of the Biological fluids.
IIth Colloqium I963, p.I93

I03 - VESIN P., TROUPEL S., ACAR J., RENAULT M., DESBUQUOIS G., CATTAN R.
Entéropathie avec pertes de protéines et stéatorrhée. Etude par le PVP I_{131} et la trioléine I_{131}. Action du régime sans gluten
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris I960, 76, 26I.

I04 - VISAKORPI J.K., PIRRKO IMMONEN
Intolerance to cow's milk and wheat gluten in the primary malabsorption syndrome in infancy
Act. Paed. Scand. I967, 56, 49.

I05 - VISAKORPI J.K., PIRRKO IMMONEN, KUITUNEN P.
Malabsorption syndrome in childhood : the occurence of absorption defects and their clinical significiance
Acta Paed. Scand. I967, 56, I.

I06 - WALDMANN T.A.
Protein losing enteropathy
Gastroenterology I966, 50, 422.

I07 - WALDMANN T.A., WOCHNER R.D., LASTER L., GORDON R.S.
Allergic gastroenteropathy. A cause of excessive gastrointestinal protein loss.
New England J. Med. I967, 276, 76I.

I08 - WALKER SMITH J.A., SKYRING A.P., MISTILIS S.P.
Use of 5I. CrCl3 in the diagnostic of protein losing enteropathy
Gut. I967, 8, I66.

I09 - WANG C.I., BOSSAK E.T.
Hemorrhagic manifestations in idiopathic sprue. A report of 25 cases and review of the litterature
J. of Mount Sinaï Hosp. I957, 24, 3I7

II0 - WEBB MGT, TAYLOR MRH, GATENBY PBB
Iron absorption in coeliac disease of childhood and adolescence
Brit.Med. J. I967, II, I5I.

III - WEIJERS H.A., DRION E.F., VAN DE KAMER J.H.
Analysis and interpretation of the fat absorption coefficient
Acta Paed. I96I, 49, 6I5.

II2 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.H.
Coeliac disease and wheat sensitivity
Pediatrics I960, 25, I37.

II3 - WEIJERS H.A., VAN DE KAMER J.M., DICKE W.K.
Coeliac disease Adv. Ped. I957, 9, 277.

II4 - YARDLEY J.M., BAYLESS T.M., NORTON J.M., HENDRIX T.R.
A study of the jejunal epithelium before and after a gluten-free diet
New England J. Med. I962, 267, II73.